

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



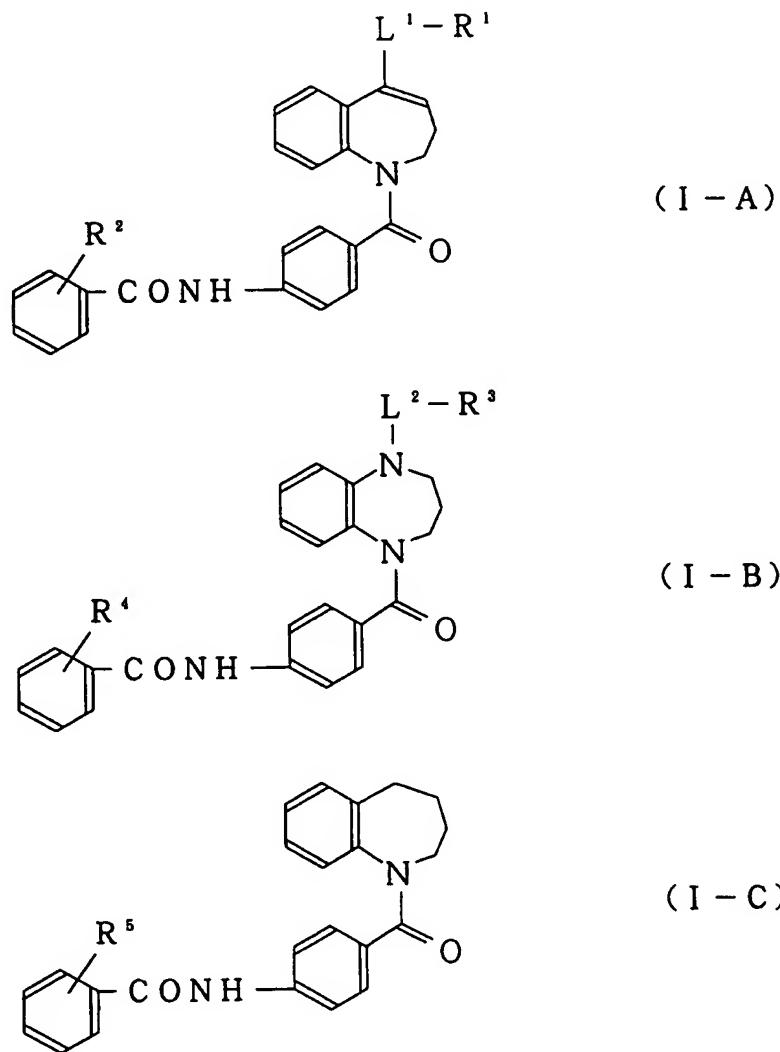
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 223/16, 243/12, 401/00, 403/00, 413/00, 417/00, A61K 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/20473
			(43) 国際公開日 1994年9月15日(15.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00391			
(22) 国際出願日 1994年3月10日(10. 03. 94)			
(30) 優先権データ			
特願平5/77705 特願平5/100321 特願平5/110957 特願平5/110958 特願平5/112293 特願平6/16795	1993年3月11日(11. 03. 93) 1993年4月2日(02. 04. 93) 1993年4月13日(13. 04. 93) 1993年4月13日(13. 04. 93) 1993年4月15日(15. 04. 93) 1994年2月10日(10. 02. 94)	JP JP JP JP JP JP	
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)			
山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]			
〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および			
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)			
松久 彰(MATSUHISA, Akira)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市並木三丁目17-12 コスモシティー 岡野D-202 Ibaraki, (JP) 田中昭弘(TANAKA, Akihiro)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市永園1150-2 Ibaraki, (JP) 坂元健一郎(SAKAMOTO, Ken-ichiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP) 松本祐三(MATSUMOTO, Yuzo)[JP/JP] 〒302 茨城県取手市大字桑原9-6 Ibaraki, (JP)			
(81) 指定国			
AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
添付公開書類			国際調査報告書
(54) Title : COMPOUND WITH VASOPRESSIN ANTAGONISM			
(54) 発明の名称 パソプレシン拮抗作用を有する化合物			
(57) Abstract			
A dihydrobenzazepine derivative of general formula (I-A), a tetrahydrobenzodiazepine derivative of general formula (I-B) or a tetrahydrobenzazepine derivative of general formula (I-C), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition thereof, useful as an arginine vasopressin antagonist.			

AF

(57) 要約

アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な、下記一般式 (I - A) のジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式 (I - B) のテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、若しくは一般式 (I - C) のテトラヒドロベンズアゼピン誘導体、又はその製薬学的に許容される塩、又はこれらの医薬組成物。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロバキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロバキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム

明細書

パソプレシン拮抗作用を有する化合物

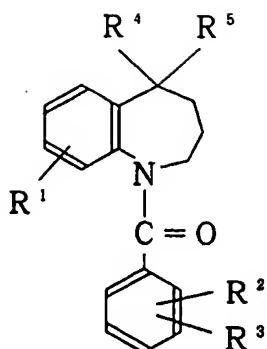
5 技術分野

本発明は、アルギニンパソプレシン拮抗薬として有用な新規ジヒドロベンズアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンズアゼピン誘導体、その製薬学的に許容される塩、並びにこれらの化合物を有効成分とする医薬に関する。

10

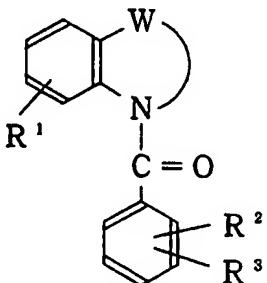
背景技術

アルギニンパソプレシン (A V P) は、視床下部－下垂体系にて生合成・分泌される 9 個のアミノ酸からなるペプチドである。従来、このアルギニンパソプレシン拮抗薬としては、ペプチドタイプの化合物と非ペプチドタイプの化合物が合成されてきた。ペプチドタイプの化合物としては例えば特開平 2 - 3 2 0 9 8 号公報記載の化合物が知られている。一方、本発明ジヒドロベンズアゼピン誘導体に 15 関連する非ペプチドタイプのパソプレシン拮抗薬としては、下記一般式で示される化合物を開示した欧州特許出願公開 0 5 1 4 6 6 7 号公報、特開平 5 - 1 3 2 4 6 6 号公報に記載の 2, 3, 4, 5 - 20 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。



(上式中の各記号については、上記公開公報参照。)

また、本発明のテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体及びテトラヒドロベンズアゼピン誘導体に関連する非ペプチドタイプのバソプレシン拮抗薬としては、下記一般式で示される化合物を開示した国際公開 91/05549 号公報、特開平 3-173870 号公報に記載の 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体及び 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。



(上式中の各記号については、上記公開公報参照。)

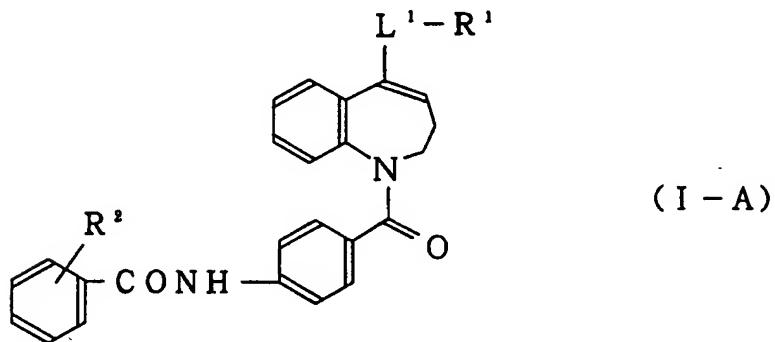
上記の如く、従来種々の研究がなされてはきたが、現在においてもなお、優れた新規アルギニンバソプレシン拮抗薬の創製は、医療上の重要な課題である。

発明の開示

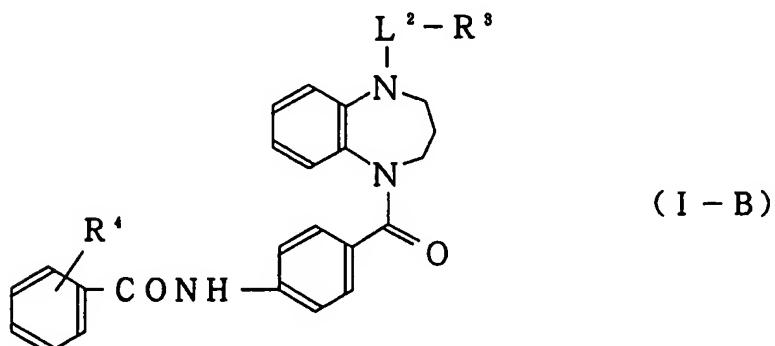
本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する化合物について鋭意研究した結果、下記一般式（I-A）で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式（I-B）で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式（I-C）で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体が優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有することを知見して本発明を完成した。

すなわち本発明は、

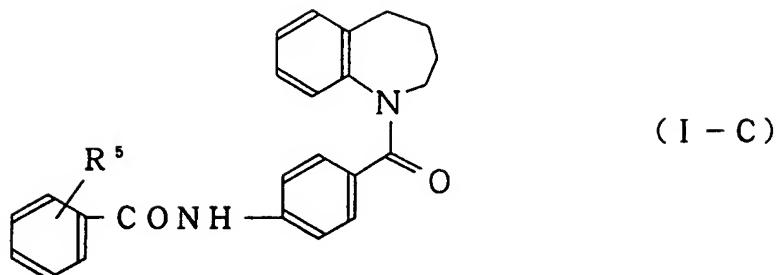
一般式（I-A）



で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式（I-B）



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式（I-C）



で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体からなる群より選択された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔式中の記号は以下の意味を表す。〕

R^1 : カルボキシ基、又は式 $-CON\begin{cases} R^6 \\ R^7 \end{cases}$ 、若しくは
 $-CONA\begin{cases} R^8 \\ \text{○} \end{cases}$ で示される基。

R^6 及び R^7 : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-NA\text{○}$: 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい、3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

R^8 : 水素原子又は低級アルキル基。

L^1 : 低級アルキレン基。

R^2 : 置換されていてもよいフェニル基。

R^3 : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式

$-CON\begin{cases} R^9 \\ R^{10} \end{cases}$ 、 $-CONB\begin{cases} R^{11} \\ \text{○} \end{cases}$ 、若しくは

$-NB\begin{cases} R^{11} \\ \text{○} \end{cases}$ で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は 5 乃至 6 員含窒素芳香族複素

環基。

R^9 及び R^{10} : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-NB$: 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい 3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、式 $-N\left<\begin{array}{c} R^9 \\ | \\ R^{10} \end{array}\right>$ (R^9 及び R^{10}

は前記の意味を有する。) 若しくは $-NB$ で示される基、又はピリジル基。

L^2 : 低級アルキレン基。

R^4 : 置換基を有していてもよいフェニル基。

R^5 : 置換基を有していてもよい 5 乃至 6 員含窒素複素環基。] に関する。

本発明化合物中一般式 (I-A) の化合物やその製薬学的に許容される塩は、7 員環炭素原子に置換基を有するものの基本骨格を、ジヒドロベンズアゼピン構造とした点に化学構造上の特徴を有し、アルギニンバソプレシン V₁ 及び V₂ 受容体の双方に優れた拮抗活性を有するが、特に V₂ 受容体に対する拮抗作用が顕著に強力である点に薬理学上の特徴を有する。

また、一般式 (I-B) の化合物やその製薬学的に許容される塩は、5 位でカルボン酸系 (特にカルボキシアミド系) やアミン系の基や環あるいは複素環と、低級アルキレン鎖を介して結合した 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン構造とした点に化学構造上の特徴を有し、アルギニンバソプレシン V₁

受容体拮抗作用及びV₂受容体拮抗作用が共に優れている点に薬理学上の特徴を有する。

さらに、一般式(I-C)の化合物やその製薬学的に許容される塩は、1位のベンゾイルアミノベンゾイル基にヘテロ環を導入した
5 1-(ヘテロ環ベンゾイルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン構造とした点に化学構造上の特徴を有し、アルギニンバソプレシンV₁受容体に対し、選択的かつ強力な拮抗作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

本発明には、一般式(I-A), (I-B)及び(I-C)で示される化合物からなる群より選択された一の化合物又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物も包含される。

以下に、本発明化合物につき詳述する。

本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-ト

リメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。中でも、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基などのC₁ ~ C₄ アルキル基、とりわけメチル基、エチル基、プロピル基などのC₁ ~ C₃ アルキル基が好適である。

L¹、L² が示す「低級アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、プロピルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、3-エチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、2-メチルペンタメチレン基、3-メチルペンタメチレン基、4-メチルペンタメチレン基、5-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、4, 4-ジメチルテトラメチレン基等の炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基が挙げられ、中でもメチレン基、エチレン基、トリメチレン基などの炭素数1乃至3個のアルキレン基が好適である。

また、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピ

ルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基等直鎖又は分岐状の低級アルキル基で置換されたモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等直鎖又は分岐状の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノ基等が挙げられ、中でもメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基など炭素数1乃至3個の低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基が好ましい。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の(C₁~C₄アルコキシ)カルボニル基が挙げられ、中でも(C₁~C₄アルコキシ)カルボニル基、とりわけ(C₁~C₂アルコキシ)カルボニル基が好ましい。

R² や R⁴ が示す「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基は特に限定されないが、それらの好ましい具体例としては低級

アルキル基（例えば CH_3 、 C_2H_5 ）、ニトロ基、アミノ基群〔アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基（例えば NHCH_3 、 NHC_2H_5 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ）、モノ若しくはジアラルキルアミノ基〔例えば NHCH_2Ph 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ 〕、 $\text{N}-\text{アラルキル}-\text{N}-\text{低級アルキルアミノ基}$ （例えば $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{Ph}$ ）〕、ハロゲン原子（例えば F 、 Cl 、 Br ）、水酸基群〔水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基（例えば OCH_3 、 OC_2H_5 ）、低級アルキルチオ基（例えば SCH_3 、 SC_2H_5 ）、シクロアルキル低級アルコキシ基（例えば OCH_2-H 、 OCH_2-H ）、シクロアルキル低級アルキルチオ基（例えば SCH_2-H 、 SCH_2-H ）、アラルキルオキシ基（例えば OCH_2Ph 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ）、アラルキルチオ基（例えば SCH_2Ph 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ）、アリールオキシ基（例えば OPh ）、アリールチオ基（例えば SPh ）、アリールオキシ低級アルコキシ基（例えば OCH_2OPh ）、アリールオキシ低級アルキルチオ基（例如 SCH_2OPh ）、アリールチオ低級アルコキシ基（例如 OCH_2SPh ）、アリールチオ低級アルキルチオ基（例如 SCH_2SPh ）〕、オキソ基群（オキソ基、チオキソ基）、カルボキシ基群〔カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば COOCH_3 、 COOC_2H_5 ）、アシル基（例如 COCH_3 、 COC_2H_5 、 SO_2CH_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ）〕、シアノ基、カルバモイル基群〔カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルア

ミノカルボニル基（例えばCONHCH₃、CONHC₂H₅、CON(CH₃)₂、CON(C₂H₅)₂）（なお、上記式中Phはフェニル基を意味する）等が挙げられ、中でも低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基が好ましい。特に置換基を有していてもよいフェニル基は、ベンズアニリド骨格のフェニル基の2位に置換されたものが好適である。

—N A や—N B が示す「窒素原子を2個以上含んでいても

よく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基」としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ジアゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロトリアジニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、ヘキサヒドロジアゼピニル（ホモピペラジニル）基、アゾカニル基、オクタヒドロジアゾシニル基、オクタヒドロアゾニニル基、オクタヒドロジアゾニニル基、デカヒドロアゼシニル基、デカヒドロジアゼシニル基、ピペリジニルピペリジニル基などの窒素原子のみを有する単環又は二環以上の含窒素飽和複素環基、オキサゾリジニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロオキサゼピニル基などの窒素原子と酸素原子を含む含窒素飽和複素環基などが挙げられ、中でも窒素原子1乃至2個を含む単環5乃至7員含窒素飽和複素環基、窒素原子を1乃至2個含む二環式含窒素飽和ヘテロ環基や窒素原子1個及び酸素原子1個を有する5乃至6員含窒素複素環基、とりわけピロリジノ基、ピペリジノ基、4-ピペリジノピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ヘキサヒドロジアゼピニル基が好ましい。

なお、これらの各基は更に夫々任意の位置に、前記「置換基を有

していてもよいフェニル基」の置換基の具体例として例示した置換基を1乃至複数個有していてもよい。

R³ の「5乃至6員含窒素芳香族複素環基」としては、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基などの窒素原子を1乃至4個有する芳香族性の5乃至6員含窒素複素環基が挙げられ、中でも窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員含窒素芳香族複素環基、とりわけピリジル基やイミダゾリル基が好適である。

10 なお、これらの各基もまた、さらに置換基を有していてもよく、前記「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基の具体例として例示した置換基を1乃至複数個有していてもよい。

R⁵ の「置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基」の5乃至6員含窒素複素環基としては、ピロリル基、ピローリニル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、トリアゾリル基、ジヒドロトリアゾリル基、テトラヒドロトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジヒドロテトラゾリル基、テトラヒドロテトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピラジニル基、ピペラジニル基、トリアゾリル基などの窒素原子を1乃至4個含有する飽和、不飽和の5乃至6員含窒素複素環基、オキサゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、ジヒドロチアジアゾリル基、テトラヒドロオキサジアゾリル基、テト

ラヒドロチアジアゾリル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基などの窒素原子と、酸素原子又は硫黄原子を含有する飽和、不飽和の5乃至6員含窒素複素環基が挙げられ、中でも窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい5乃至6員含窒5素飽和複素環基や5乃至6員含窒素芳香族複素環基が好ましく、とりわけピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基が特に好適である。

この「5乃至6員含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいフェニル」の置換基の具体例として例示した置換基が挙げられ、この置換基を1乃至複数個有していてもよい。

一般式(I-A)、(I-B)及び(I-C)で示される本発明化合物は、塩を形成する場合がある。本発明にはその製薬学的に許容される塩が含まれ、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など鉱酸を含む無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウム等の三価の金属などの無機塩基やメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチン、イミダゾールなどの有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(I-A)、(I-B)及び(I-C)は、置換基

の種類によっては不斉炭素を含む場合があり、かかる化合物には光学異性体が存在する。また本発明化合物（I-A）には幾何異性体が存在する。本発明には各異性体の単離されたもの及びこれらの混合物が含まれる。

さらに、本発明化合物は、水和物、各種溶媒和物及び結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質も含まれる。

本発明化合物中、特に優れた化合物（I-A）としては、R¹ が式 $-\text{CON}\begin{cases} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{cases}$ で示される基である化合物、中でもR¹ が式 $-\text{CON}\begin{cases} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{cases}$ で示される基で、かつR² が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

4' - [(5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド。

本発明化合物中、特に優れた化合物（I-B）としては、R³ が式 $-\text{CON}\begin{cases} \text{R}^6 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ 、 $-\text{CONB}^1\text{R}^{11}$ 、若しくは $-\text{NB}^1\text{R}^{11}$ で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基である化合物、中でもR³ が式 $-\text{CONB}^1\text{R}^{11}$ 、若しくは $-\text{NB}^1\text{R}^{11}$ で示される基、ジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基で、かつR⁴ が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である

化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

(1) 2-フェニル-4' - [(5 - (3-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

(2) 4' - [(5 - [2 - (4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

(3) 4' - [(5 - [2 - (4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

(4) 4' - [(5 - [(4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

本発明化合物中、特に優れた化合物(I-C)としては、R⁵が置換基を有していてもよいモルホリニル基、ピロリル基又はイミダゾリル基である化合物、中でも低級アルキル基で置換されたピロリル基又はイミダゾリル基である化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

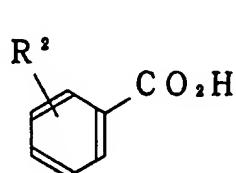
2 - (2-メチル-1H-1-イミダゾリル) - 4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)

カルボニル] ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

(製造法)

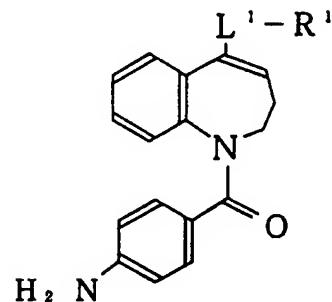
本発明化合物は種々の方法により合成することができる。以下にその代表的製法を例示する。

製法 1-A



(II-A)

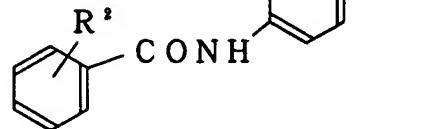
又はその反応性誘導体



(III-A)

又はその塩

必要により保護基の除去



(I-A)

(式中 R¹ , R² 及び L¹ は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (II-A) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (III-A) で示されるアミノ化合物又はその塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去

することにより、本発明化合物（I-A）を製造する方法である。

化合物（II-A）の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物（II-A）を遊離酸で反応させると、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

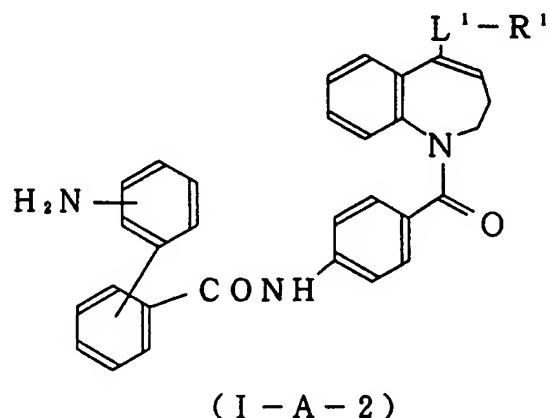
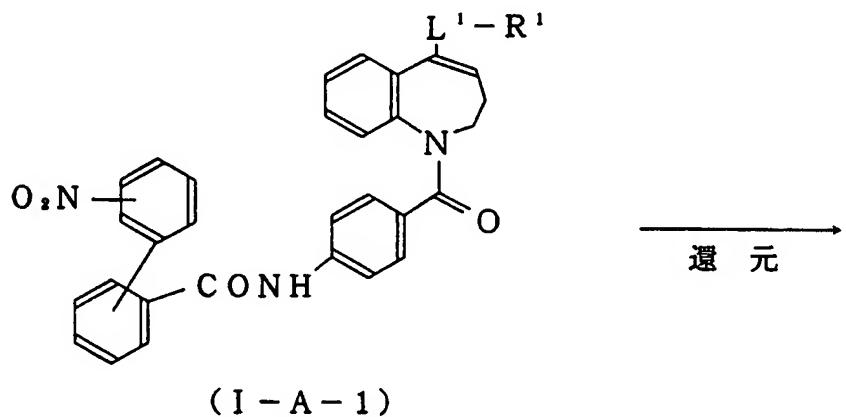
特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホ

キシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物(II-A)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

製法2-A



(上式中、R¹及びL¹は前記と同様の意味を有する。)

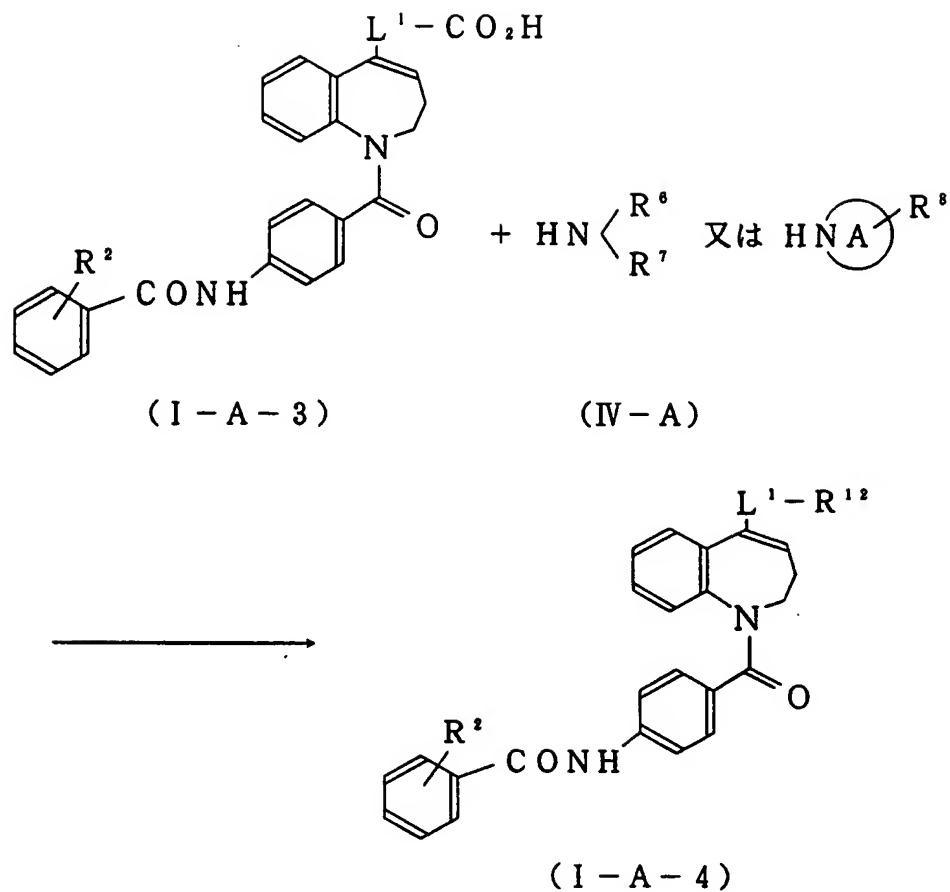
本製法は、ニトロ基を有する本発明化合物（I-A-1）を還元することにより、アミノ基を有する本発明化合物（I-A-2）を製造する方法である。

還元処理は、メタノール、エタノールなどのアルコール類や、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒とする接触還元で行うか、あるいは塩化第二錫、塩化亜鉛等の金属試薬を酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷乃至還流条件下で行われる。

また、すず、亜塩、鉄などの金属と塩酸などの鉱酸を水、アルコールなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷ないし還流温度条件下で行われる。

また、ハイドロサルファイトナトリウムなどの還元剤を水、あるいは水とアルコール、水とジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒の溶液中、氷冷乃至100℃の温度条件下で行うこともできる。

製法 3 - A



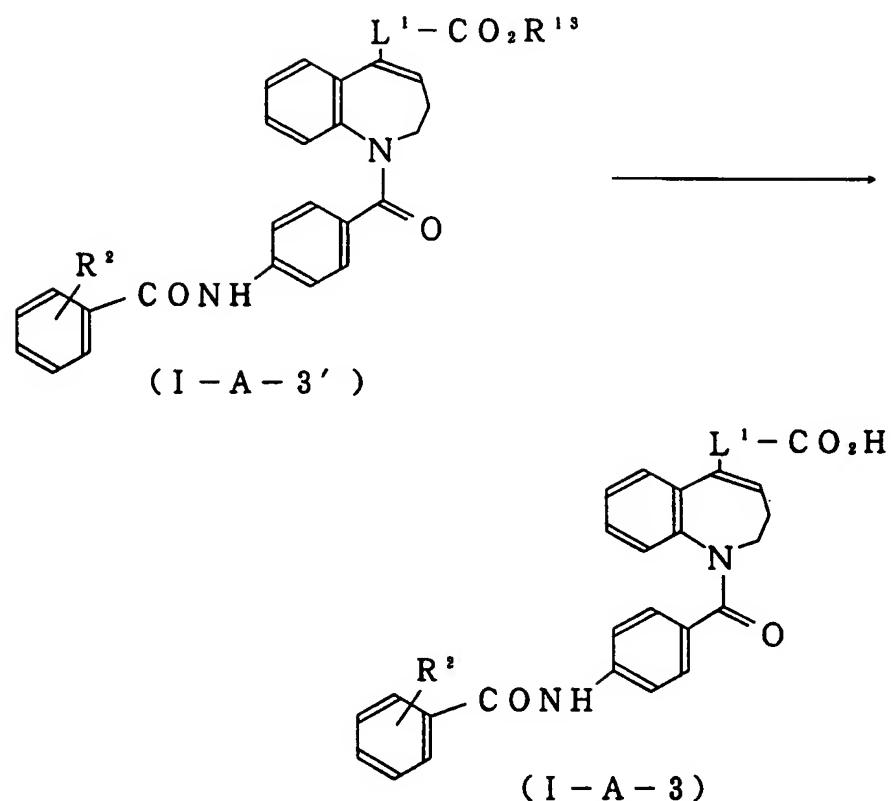
[上式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 L^1 及び $-NA$ は
前記と同様の意味を有し、 R^{12} は式 $-CON < \begin{smallmatrix} R^6 \\ R^7 \end{smallmatrix}$ 又は
 $-CONA \bigcirc R^8$ (式中 R^6 、 R^7 、 R^8 及び $-NA$ は前記の意
味を有する) で示される基を意味する。]

本製法は、本発明化合物 (I - A - 3) と、アミノ化合物 (IV - A) とを反応させ、アミド化し、化合物 (I - A - 4) を得る方法

である。

本製法は、前記第1製法とほぼ同様にして行うことが可能である。

製法4-A



(上式中、 R^2 及び L^1 は前記と同様の意味を有し、 R^{13} はエステル形成基を意味する。)

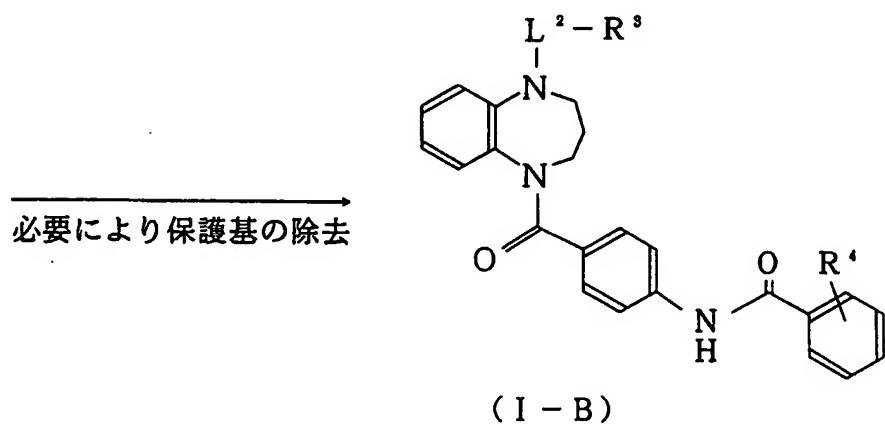
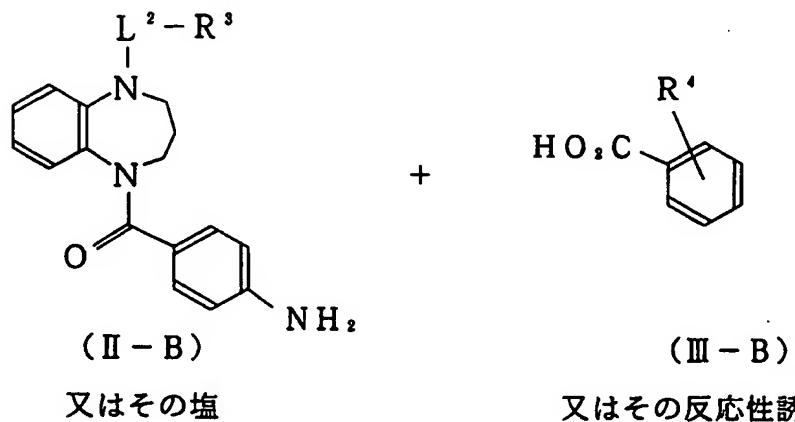
一般式 (I-A-3) で示される遊離カルボン酸化合物は対応するエステル化合物 (I-A-3') のエステル加水分解によって容易に製造することができる。

ここに、 R^{13} が示すエステル形成基は、この加水分解を受けて対応するカルボン酸に変換しうるエステル形成基であれば特に限定されないが、メチル基、エチル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、

ベンジル基などが一般的である。

この反応においては、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基又はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下に加水分解する常法が適用でき、室温乃至100°Cの温度条件下に行なうことが好適である。

製法1-B



(式中 R^3 、 R^4 及び L^2 は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (III-B) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (II-B) で示されるアミノ化合物又はその

塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物（I-B）を製造する方法である。

化合物（III-B）の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物（III-B）を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

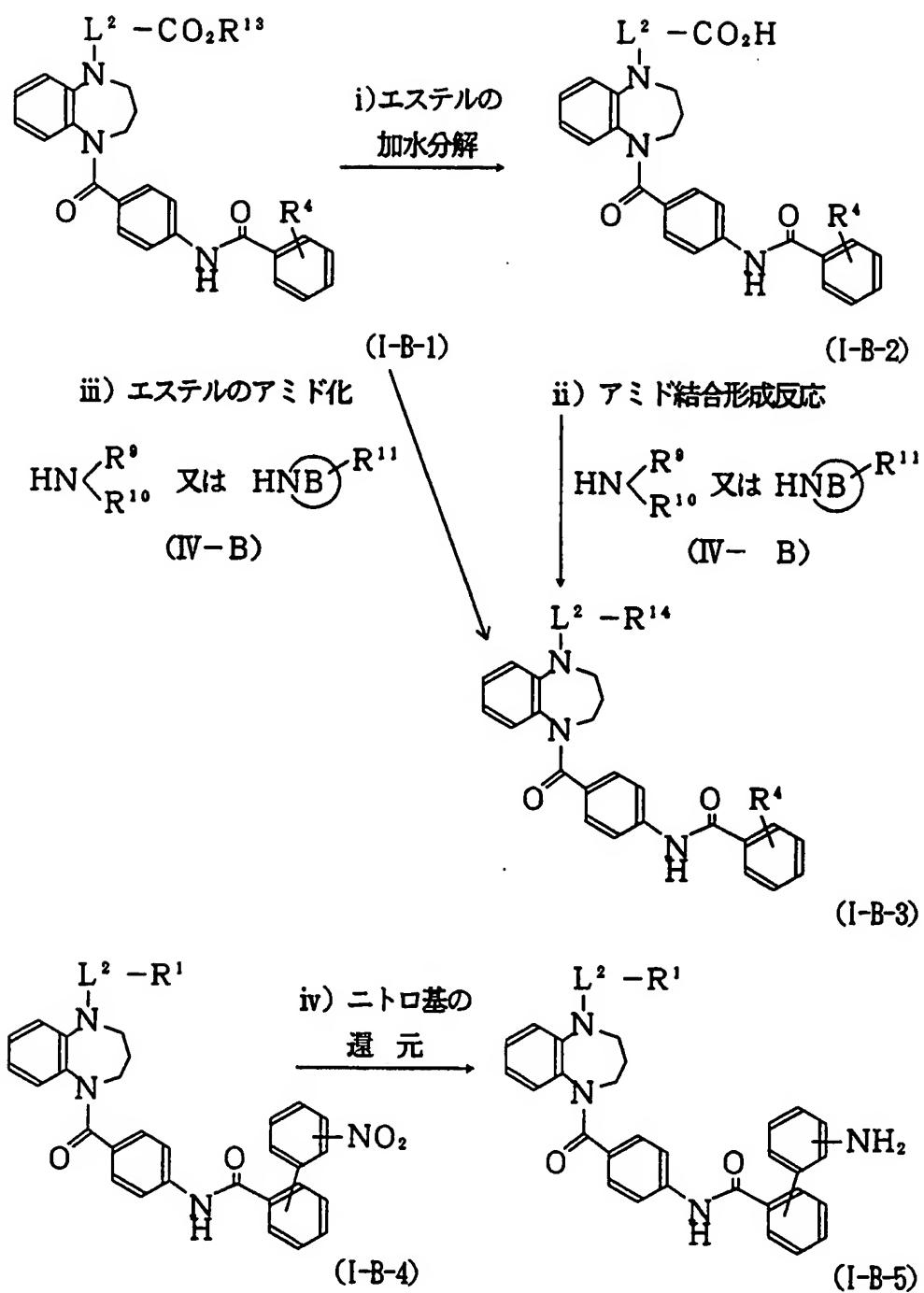
特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル

等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物(III-B)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

製法 2 - B (本発明化合物間の変換)



[上式中、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 L^2 及び NB は前記

と同様の意味を有し、 R^{13} はエステル形成基を、 R^{14} は式



び $-NB$ は前記の意味を有する。)で示される基を夫々意味する。]

本発明化合物は、上式に示した各変換反応により製造することも可能である。以下に個々の反応につき説明する。

i) エステルの加水分解反応；

一般式 (I-B-2) で示される遊離カルボン酸化合物は対応するエステル化合物 (I-B-1) のエステル加水分解によって容易に製造することができる。

この反応においては、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基又はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下に加水分解する常法が適用でき、室温乃至 100°C の温度条件下に行なうことが好適である。

ii) アミド結合形成反応；

本製法は、カルボン酸誘導体である本発明化合物 (I-B-2) と、アミノ化合物 (IV-B) とを反応させ、アミド化し、化合物 (I-B-3) を得る方法である。

本製法は、前記第 1 製法とほぼ同様にして行なうことが可能である。

iii) エステルのアミド化反応

本製造法は一般式 (I-B-1) で示されるカルボン酸エステル誘導体と一般式 (IV-B) で示されるアミン体とを常法によりアミ

ド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物（I-B-3）を製造する方法である。

化合物（I-B-1）のカルボン酸エステル体としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、n-ブチルエステル、ベンジルエステルなどの一級アルコールとのエステルが良く、特にエチルエステルが好ましい。

反応は溶媒を用いなくてもよいが、通常水、アルコール類、グリコール類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温乃至加熱下に行われる。

10 また、アミン体が気体あるいは低沸点の場合は封管中加熱下に行なうのが好ましい。

なお、本反応に触媒としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を用いるとより円滑に反応を進行させることができる。

iv) ニトロ基の還元反応

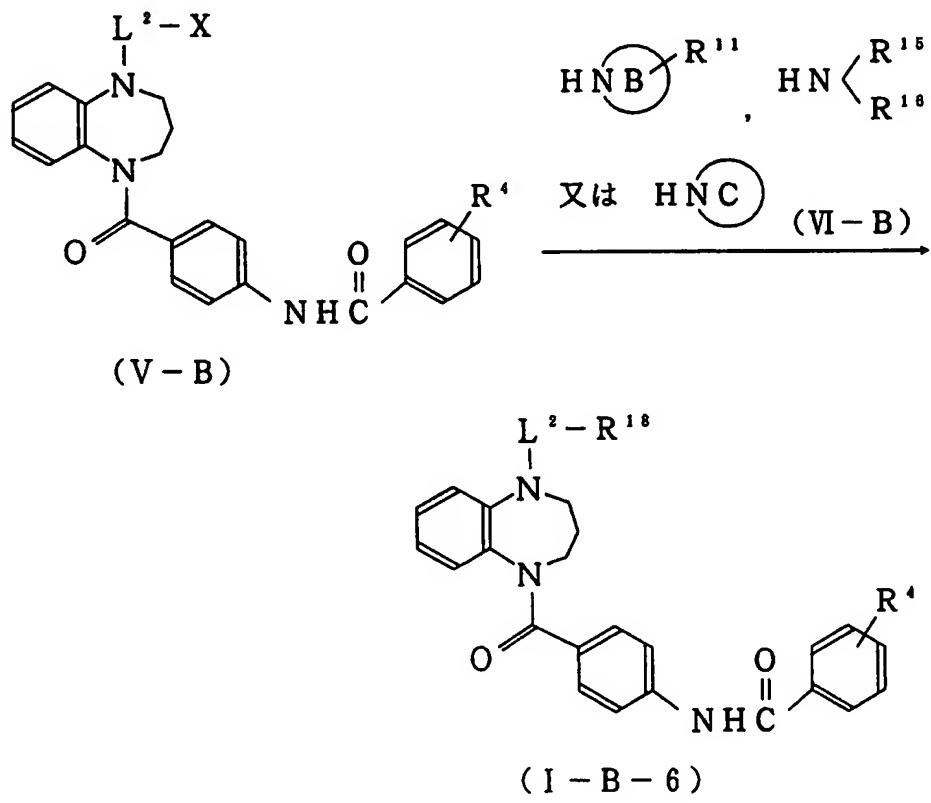
15 本製法は、ニトロ基を有する本発明化合物（I-B-4）を還元することにより、アミノ基を有する本発明化合物（I-B-5）を製造する方法である。

還元処理は、メタノール、エタノールなどのアルコール類や、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、
20 N, N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒とする接触還元で行うか、あるいは塩化第二すず、塩化亜鉛等の金属試薬を酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷乃至還流条件下で行われる。

また、すず、亜鉛、鉄などの金属と塩酸などの鉱酸を水、アルコールなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷ないし還流温度条件下で行われる。

また、ハイドロサルファイトナトリウムなどの還元剤を水、あるいは水とアルコール、水とジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒の溶液中、氷冷乃至100°Cの温度条件下で行うこともできる。

製法3-B



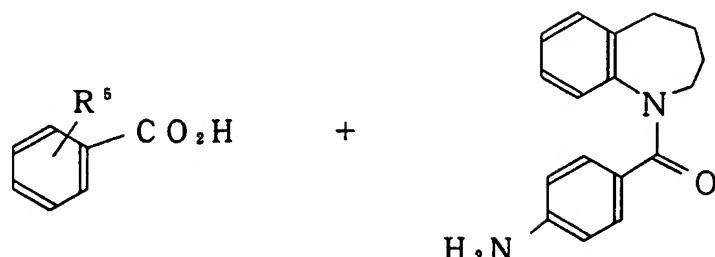
[式中、 R^4 、 $HN\circledB R^{11}$ (この含窒素複素環化合物及びその置

換基 R^{11} は、前記式 $-N(B)R^{11}$ で示した複素環基及びその置換基と同一の意味を有する。) 及び L^2 は前記の意味を有し、 X はハロゲン原子を、 R^{16} 及び R^{18} は同一又は異って、水素原子もしくは低級アルキル基を、 HNC は 5 員含窒素芳香族複素環を、 R^{18} は式 $-N(B)R^{11}$ (前記と同様の意味である。) で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基又は 5 員含窒素芳香族複素環基を意味する。]

本発明化合物中、式 (I-B-6) で示される化合物は、式 (V-B) で示されるハロゲン化物と、式 (VI-B) で示されるアミン類とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジクロロエタン、アセトン等の溶媒中、必要により水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、室温乃至加温下(好ましくは加熱還流下)に行なうことが好ましい。

製法 1 - C (アミド結合形成反応)

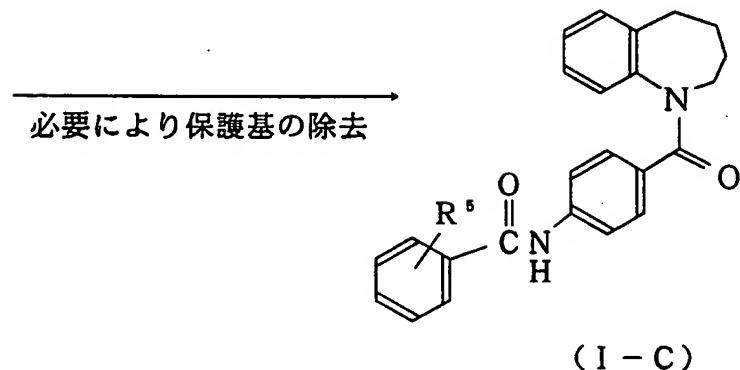


(II-C)

又はその反応性誘導体

(III-C)

又はその塩

(式中、 R^5 は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (II-C) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (III-C) で示される置換アニリン又はその塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物 (I-C) を製造する方法である。

化合物 (II-C) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、*t* *e* *r* *t* -ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；*p*-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や

1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシリルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物(II-C)を遊離酸で反応させると、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

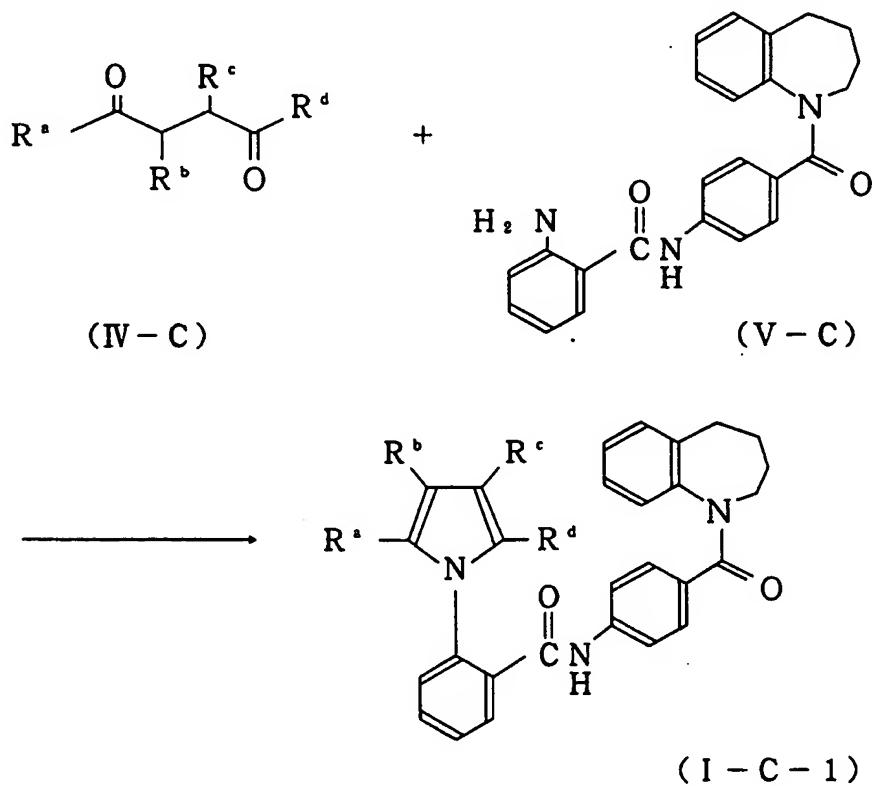
反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物(II-C)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)

ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

製法 2 - C (含窒素ヘテロ環化合物の合成反応)

(a) ピロール誘導体の合成反応

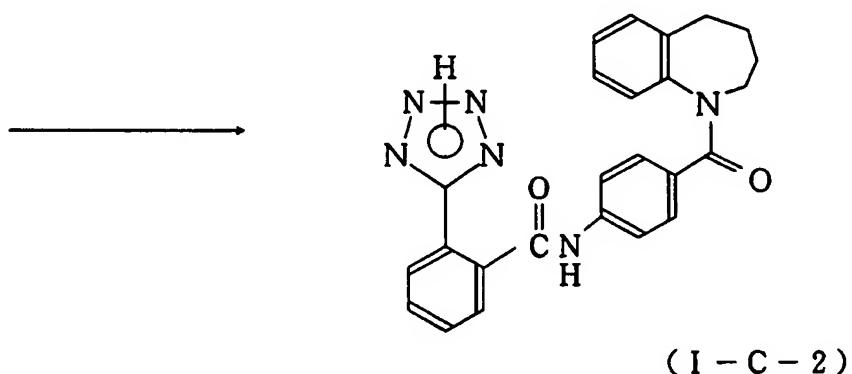
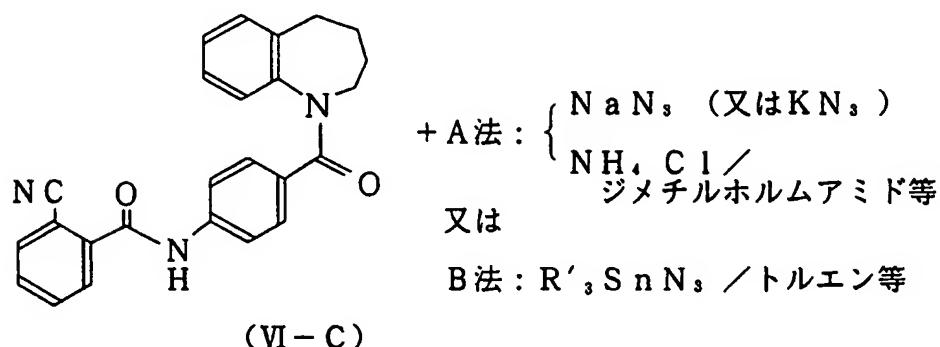


(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

本製造法は一般式 (IV-C) で示される 1, 4-ジカルボニル化合物と、式 (V-C) で示されるアミノ化合物を反応させることにより、ピロール誘導体である本発明化合物 (I-C-1) を得る方法である。

反応は通常加熱下に行なわれるが、冰酢酸を溶媒として室温から加熱還流下に行う方法が好適である。

(b) テトラゾール誘導体の合成反応



(式中、R' はアルキル基又はアリール基を意味する。)

本発明化合物中、上式中の(I-C-2)で示されるテトラゾール誘導体は、式(VI-C)で示されるニトリル体と、ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中、ナトリウムアジド(又はカリウムアジド)と塩化アンモニウムの等モル混合物とを反応させることにより得られる。このときの温度は室温から溶媒の還流温度にて行なわれる(上式中、A法として記載)。

また、式 (I-C-2) の化合物は、式 (VI-C) で示されるニ

トリル体と、トルエン等の非極性非プロトン性溶媒中、トリアルキルチニアジドまたはトリアリールチニアジド（上式中、R', S n N, と表示）と反応させた後、次いで酸または塩基性により加水分解を行うことにより得ることも可能である。トリアルキルチニアジド又はトリアリールチニアジドと反応させるときの温度は室温から溶媒の還流温度で行なわれ、特にトリー-*n*-ブチルチニアジドとトルエンで行う場合は還流温度が好適である。加水分解は通常、水酸化ナトリウム水溶液あるいは塩酸水溶液を過剰に用いて室温乃至100°C程度の温度条件下で行なわれる（上式中、B法として記載）。

上記各製法により得られた反応生成物は遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

なお、本発明化合物には前記の如く、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法により〔たとえば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体化学的に純粹な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

産業上の利用可能性

本発明化合物中、化合物（I-A）又はその製薬学的に許容される塩は、アルギニンバソプレシンV₁及びV₂受容体の双方に対し

共に優れた拮抗作用を有するが、特に V_2 受容体に対する拮抗作用が強力である。

本発明化合物中、化合物 (I - B) 又はその製薬学的に許容される塩は、アルギニンバソプレシン V_1 及び V_2 受容体拮抗作用が共に強力である。
5

本発明化合物中、化合物 (I - C) 又はその製薬学的に許容される塩は、アルギニンバソプレシン V_1 受容体に対し、選択的かつ強力な拮抗作用を有する。

従って、本発明化合物は、これらの作用に基づくプロフィールの水利尿作用、尿素排泄促進作用、第VII因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心機能亢進作用、メサンギウム細胞収縮抑制作用、メサンギウム細胞増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、中枢性血圧調節作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、
10 プロスタグランジン産生調節作用等を有し、特徴的な水利尿剤、尿素排泄促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤等として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群 (S I A D H) 、高血圧、腎不全、浮腫、腹水、肝硬変、低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性
15 疾患、循環不全、腎機能障害等の予防及び治療に有効である。
20

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

(1) V_1 レセプターバインディングアッセイ (V_1 receptor binding assay)

ナカムラらの方法 (J. Biol. Chem., 258, 9283(1983)) に準じて
25 調製したラット肝臓膜標本を用いて $[H]^3$ -Arg-バソプレシン (vasopressin) (2nM, specific activity=75.8Ci/mmol) と膜標本

70ng及び試験薬 (10^{-8} ~ 10^{-4} M) を5mM塩化マグネシウム、1mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)及び0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)を含む100mMトリス-塩酸緩衝液(pH=8.0)の総量250 μ l中で30分間、25°Cでインキュベーションした。その後、セルハーベスターを用いてインキュベーション液を吸引し、ガラスフィルター(GF/B)に通すことによって、遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルターにレセプターと結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを取り出し、十分乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した $[H]^3$ -バソプレシン量を測定し、阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

C_1 : 既知量の供試薬剤と $[H]^3$ -バソプレシンの共存下での $[H]^3$ -バソプレシンの膜に対する結合量
 C_0 : 供試薬剤を除いた時の $[H]^3$ -バソプレシンの膜に対する結合量

B_1 : 過剰のバソプレシン(10^{-6} M)存在下での $[H]^3$ -バソプレシンの膜に対する結合量
20 上記で算出された阻害率が50%となる供試薬剤の濃度からIC₅₀値を求め、これから非放射性リガンドの結合の親和性、すなわち解離定数(Ki)を次式より算出した。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / KD}$$

25 $[L]$: 放射性リガンドの濃度
KD : スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

上記で算出された K_i の負対数をとって pK_i 値とした。

(2) V_2 レセプター バインディングアッセイ (V_2 receptor binding assay)

キャンベルらの方法 (J. Biol. Chem., 247, 6167(1972)) に準じ
5 調製した。ウサギ腎臓髓質膜標本を用いて、 $[H]^3$ -Arg-バ
ソプレシン (2nM, specific activity=75.8Ci/mmol) と膜標本 100
ng 及び試験薬 (10^{-8} ~ 10^{-4} M) を、前記した V_1 レセプター
バインディングアッセイと同様の方法でアッセイを行ない、同様に
 pK_i 値を求めた。

10 本発明化合物は優れたアルギニンバソプレシン拮抗活性を有する。
例えば実施例 1-A の化合物は、 V_1 , V_2 受容体の双方に対して
共に優れた拮抗活性を有するが、特に V_2 受容体に対する拮抗活性
が現在アルギニンバソプレシン拮抗薬として開発が進められている
O P C - 3 1 2 6 0 などの対照化合物と比較して顕著に強力である
15 ことが確認された (表 1 参照)。

表 1 アルギニンバソプレシンV₂受容体拮抗作用

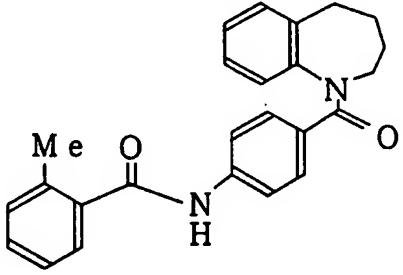
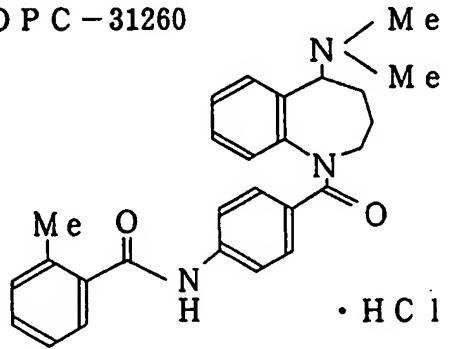
化 合 物	アルギニンバソブレシンV ₂ 受容体結合活性 (pKi)
実 施 例 1 - A	9.47
対照化合物(1): WO 9105549 実施例135 の化合物	
	8.14
対照化合物(2): O P C - 31260	
	8.01
(WO 9105549 実施例408 の化合物。 但し、塩酸塩)	

また、本発明化合物中、化合物（I-B）又はその製薬学的に許容される塩は、V₁ 及び V₂ 受容体の双方に対して優れた拮抗活性を有することが確認された。結果を表 2 に示す。

表 2 アルギニンバソプレシンV₁ 及びV₂ 受容体拮抗作用

さらに、本発明化合物中、化合物（I-C）又はその製薬学的に許容される塩は、V₁受容体に対する拮抗活性が強力で選択性に優れていることが確認された（表3参照）。

表 3 アルギニンバソプレシンV₁ 受容体拮抗作用

化 合 物	アルギニンバソプレシンV ₁ 受容体 結合活性 (pKi)	V ₁ 選択性 (V ₁ / V ₂)
実 施 例 6-C	V ₁ = 8.20 (V ₂ = 6.79)	25
対照化合物(1): WO 9105549 実施例135 の化合物 	V ₁ = 8.09 (V ₂ = 8.14)	0.89
対照化合物(2): O P C - 31260 	V ₁ = 6.71 (V ₂ = 8.01)	0.05

(WO 9105549 実施例408の化合物。
但し、塩酸塩)

一般式 (I-A), (I-B) 及び (I-C) で示される化合物
や製薬学的に許容されるその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分とし

て含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

5 本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

10 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

15 20 25

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁

剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (商品名) 等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

15

発明を実施するための最良の形態

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例によりさらに詳細に説明する。但し、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、本発明原料化合物中には、新規な化合物も含まれており、その製造例を参考例として示す。

参考例 1 - A

水素化ナトリウム 3. 42 g のテトラヒドロフラン懸濁液 350 ml に、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル 19.2 g を加え、30 分間攪拌した。反応液に 1-(4-アミノベンゾイル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン 4. 8 g を加え、室温下一夜攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル

で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール50:1）で精製し、（E）および（Z）-1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン酢酸エチル、1-(4-アミノベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸エチルの混合物6g（混合比 26:8:28 HPLC）を得た。

参考例2-A

10 (E) および (Z) - 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン酢酸エチル、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - 酢酸エチルの (26:8:28) 混合物 6 g に、40%メチルアミン-メタノール溶液 30m1 を加え、封管して 50°C で 9 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-アセトン 5:1）で精製し、クロロホルムより再結晶して、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5 - (N - メチルカルバモイルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 1.5 g を得た。

20 ¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS 内部標準)
 2. 0 - 2. 2 (1H, m), 2. 3 - 2. 5 (1H, m),
 2. 5 5 (3H, s), 3. 1 - 3. 3 (1H, m),
 3. 3 - 3. 5 (1H, m), 3. 5 - 3. 7 (1H, m),
 4. 4 - 4. 6 (1H, m), 5. 3 7 (2H, s),
 6. 1 7 (1H, s), 6. 2 2 (2H, d),
 6. 6 5 (1H, d), 6. 8 5 (2H, d),

6. 9 - 7. 0 (1 H, m), 7. 1 - 7. 2 (1 H, m),

7. 4 - 7. 5 (1 H, m), 7. 8 - 7. 9 (1 H, m)

MS (FAB) : 336 (M⁺ + 1)

実施例 1 - A

5 2-フェニル安息香酸 0. 1 g をジクロロメタン 2 ml, 及びジ
メチルホルムアミド 1 滴中に懸濁させた。氷冷下, オキザリルクロ
ライド 0. 06 ml を加え, 室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し,
残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解した。氷冷下, 1-(4-アミ
ノベンゾイル)-5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2, 3
10 -ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0. 15 g のピリジン溶液 5
ml を滴下した。室温で一夜攪拌した後, 溶媒を留去した。残渣に
水を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 1 N 塩酸,
1 N 水酸化ナトリウム水溶液, 鮫和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネ
シウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をクロロホルム-n-ヘキ
15 サンから結晶化して, 4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメ
チル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]
カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 0. 16 g を得た。

融点 194 - 196 °C

1 H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)
20

2. 0 - 2. 2 (1 H, m), 2. 3 - 2. 5 (1 H, m),

2. 54 (3 H, d), 3. 20 (1 H, d),

3. 4 - 3. 5 (1 H, d), 3. 59 (1 H, d),

4. 4 - 4. 6 (1 H, m), 6. 18 (1 H, t),

25 6. 67 (1 H, d), 6. 97 (1 H, t),

7. 0 - 7. 6 (1. 5 H, m), 7. 8 - 8. 0 (1 H, m),

10. 23 (1H, s)

MS (FAB) : 516 (M⁺ + 1)

実施例 2-A

2 - (4-メチルフェニル) 安息香酸 0. 1 g をジクロロメタン 5 2ml, 及びジメチルホルムアミド 1滴中に懸濁させた。氷冷下, オキザリルクロライド 0. 06ml を加え, 室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し, 残渣をジクロロメタン 3ml に溶解した。氷冷下, 1 - (4-アミノベンゾイル) - 5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0. 15g 10 のピリジン溶液 5ml を滴下した。室温で一夜攪拌した後, 溶媒を留去した。残渣に水を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 1N 塩酸, 1N 水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 50 : 15) で精製して粗品を得, クロロホルム-n-ヘキサンから結晶化して, 4' - [[5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2 - (4-メチルフェニル) ベンズアニリド 0. 13g を得た。

融点 194 - 196 °C

20 ¹ H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

25

2. 0 - 2. 2 (1H, m), 2. 28 (3H, s),
 2. 3 - 2. 5 (1H, m), 2. 55 (3H, d),
 3. 20 (1H, d), 3. 4 - 3. 5 (1H, d),
 3. 59 (1H, d), 4. 4 - 4. 6 (1H, m),
 6. 18 (1H, t), 6. 68 (1H, d),

6. 97 (1H, t), 7. 0-7. 6 (14H, m),

7. 8-8. 0 (1H, m), 10. 23 (1H, s)

MS (FAB) : 530 (M⁺ + 1)

実施例 3-A

5 2-(4-ニトロフェニル) 安息香酸 0. 22 g を出発原料とし、
実施例 1-A と同様の手法を用いて、4' - [[5-(N-メチル
カルバモイルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ
ピン-1-イル] カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル) ベン
ズアニリド 0. 33 g を得た。

10 融点 187-190°C

¹ H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

2. 0-2. 2 (1H, m), 2. 3-2. 5 (1H, m),
2. 54 (3H, d), 3. 20 (1H, d),

15 3. 4-3. 5 (1H, d), 3. 59 (1H, d),

4. 4-4. 6 (1H, m), 6. 18 (1H, t),

6. 67 (1H, d), 6. 95 (1H, t),

7. 10 (2H, d), 7. 18 (1H, t),

7. 30 (2H, d), 7. 4-7. 7 (7H, m),

20 7. 8-8. 0 (1H, m), 8. 21 (2H, d),

10. 40 (1H, s)

MS (FAB) : 561 (M⁺ + 1)

実施例 4-A

25 4' - [[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2, 3-ジ
ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2
- (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド 0. 14 g の酢酸エチル

溶液 1.0 ml に、塩化第二スズ・二水和物 0.34 g を加え、還流下、3 時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 30 ml を加え、30 分攪拌した。生じた沈殿を濾去した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 40:1）で精製して粗品を得、クロロホルム-n-ヘキサンで結晶化して、
 5 2-(4-アミノフェニル)-4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 0.1 g を得た。
 10 融点 167-168 °C

¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

15 2.0-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m),
 2.56 (3H, d), 3.20 (1H, d),
 3.4-3.5 (1H, d), 3.59 (1H, d),
 4.4-4.6 (1H, m), 6.19 (1H, t),
 6.68 (1H, d), 6.9-7.5 (13H, m),
 7.8-8.0 (1H, m), 10.13 (1H, s)
 20 MS (FAB) : 531 (M⁺ + 1)

実施例 5-A

25 1-[4-[2-(フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 0.25 g のテトラヒドロフラン溶液 2.0 ml に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 0.08 g, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.11 g, および 1-メチルピペラ

ジン 0.06 g を加え、室温下一夜攪拌した。反応液に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化して、4' - [[5 - [(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド 0.23 g を得た。更にこの化合物 0.22 g をクロロホルム/メタノール溶液に溶かし、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を等量加え、4 °C で一夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで再結晶して塩酸塩 0.22 g を得た。

融点 > 180 °C (分解)

¹ H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

2. 1 - 2. 3 (1H, m), 2. 4 - 2. 6 (1H, m),
 15 2. 7 6 (3H, br s), 2. 8 - 3. 7 (8H, m),
 3. 8 - 4. 6 (4H, m), 6. 1 4 (1H, m),
 6. 6 7 (1H, d), 6. 9 - 7. 6 (13H, m),
 10 10. 3 0 (1H, s)

MS (FAB) : 585 (M⁺ + 1)

20 実施例 6-A

1 - [4 - [[2 - (4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 0.2 g を出発物質として、実施例 5-A と同様の手法を用いて、2 - (4-メチルフェニル) - 4' - [[5 - [(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリ

ド 0. 15 g を得た。更にこの化合物 0.14 g より塩酸塩 0. 14 g を得た。

融点 205 - 208 °C

¹ H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

5 2. 1 - 2. 3 (1H, m), 2. 28 (3H, s),
 2. 4 - 2. 6 (1H, m), 2. 74 (3H, br s),
 2. 8 - 3. 7 (8H, m), 3. 9 - 4. 6 (4H, m),
 6. 24 (1H, t), 6. 69 (1H, d),
 6. 9 - 7. 6 (15H, m), 10. 30 (1H, s)

10 MS (FAB) : 599 (M⁺ + 1)

実施例 7-A

4' - [[5 - (カルボキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - (4 - メチルフェニル) ベンズアニリド 0.2 g のテトラヒドロフラン溶液 20 m l に、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 0. 06 g, 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 0. 09 g, および 2 - (アミノメチル) ピリジン 0. 05 g を加え、室温下一夜攪拌した。反応液に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 30 : 1) で精製して、2 - (4 - メチルフェニル) - 4' - [[5 - [N - (2 - ピリジルメチル) カルバモイルメチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] ベンズアニリド 0. 18 g を得た。更にこの化合物 0. 17 g をクロロホルムに溶かし、等量のシュウ酸を

加え、4°Cで一夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をエタノールより再結晶して一シュウ酸塩0.12gを得た。

融点 217-219°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

5 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 26 (3H, s),
 2. 4-2. 6 (1H, m), 3. 3-3. 5 (2H, m),
 3. 73 (1H, d), 4. 34 (2H, d),
 4. 4-4. 6 (1H, m), 6. 24 (1H, t),
 6. 69 (1H, d), 6. 9-7. 7 (17H, m),
 10 7. 65 (1H, d), 8. 65 (1H, m),
 10. 24 (1H, s)

MS (FAB) : 607 (M⁺ + 1)

実施例8-A

1 - [4 - [(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]
 15 -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸0.2gを出発物質として、実施例5-Aと同様な手法を用いて、2-フェニル-4' - [[5 - [N - (2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド0.12gを得た。更にこの化合物0.1gより塩酸塩0.1gを得た。

融点 187-189°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

25 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 4-2. 6 (1H, m),
 3. 3-3. 5 (2H, m), 3. 79 (1H, d),
 4. 4-4. 6 (3H, m), 6. 24 (1H, t),
 6. 68 (1H, d), 6. 9-7. 6 (18H, m),

50

8. 06 (1H, t), 8. 93 (1H, t),
10. 27 (1H, s)

MS (FAB) : 593 (M⁺ + 1)

実施例 9-A

5 1 - [[4 - [2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - 酢酸エチル 0. 48 g に、氷酢酸 1.2 ml, 濃塩酸 5 ml を加え、
10 50 °C で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた沈殿を濾取した。それを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテル - n - ヘキサンより結晶化して、1 - [[4 - [2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - 酢酸 0. 41 g を得た。

¹ H - NMR (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

15 2. 1 - 2. 3 (1H, m), 2. 28 (3H, s),
3. 2 - 3. 4 (1H, m), 3. 43 (1H, d),
3. 86 (1H, d), 4. 57 (1H, m),
6. 21 (1H, t), 6. 68 (1H, d),
6. 98 (1H, t), 7. 1 - 7. 6 (1.4H, m),
20 10. 29 (1H, s), 12. 40 (1H, s)

MS (FAB) : 517 (M⁺ + 1)

実施例 10-A

25 1 - [[4 - [(2 - フェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - 酢酸エチル 300 mg に、氷酢酸 7. 5 ml、濃塩酸 3 ml を加え、50 °C で 4 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた沈殿を濾取した

5 1

後、酢酸エチル-ジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化して、
1-[4-[2-(フェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]
-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 265
mgを得た。

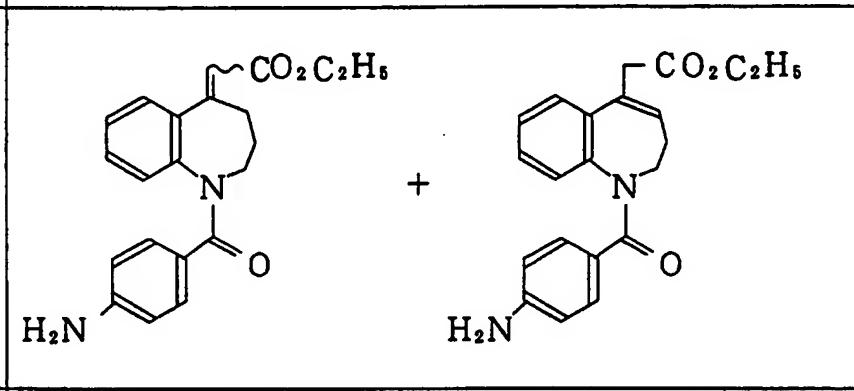
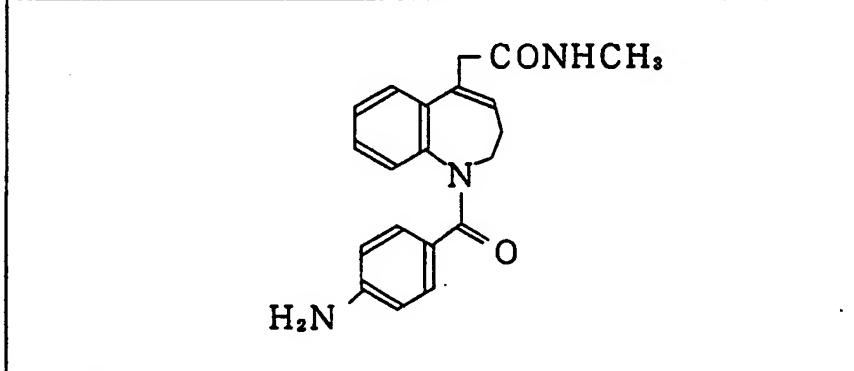
5 ¹H-NMR (δ ppm; in CDCl₃ + DMSO-d₆,
TMS 内部標準)

2. 38 (1H, m), 2. 5-2. 8 (1H, m),
3. 3-3. 5 (2H, m),
3. 84 (1H, d, J = 16. 8 Hz),
10 4. 75 (1H, m), 6. 21 (1H, t, J = 5. 4 Hz),
6. 65 (1H, d, J = 7. 8 Hz),
6. 92 (1H, m), 7. 1-7. 7 (1. 5H, m),
8. 96 (1H, s)

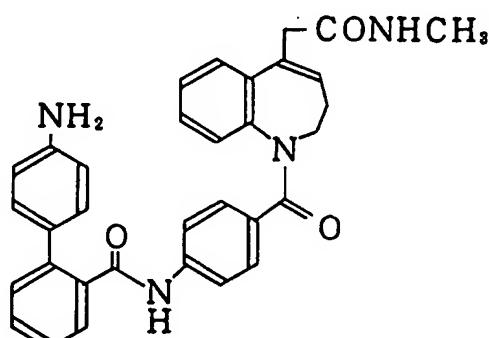
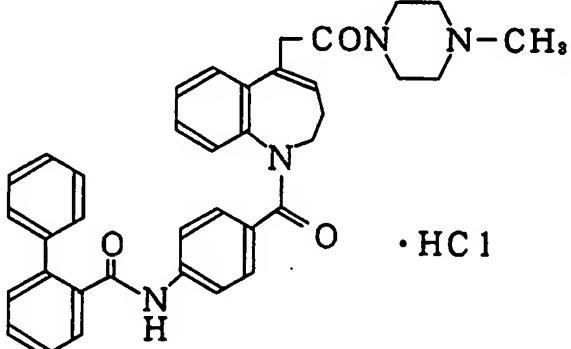
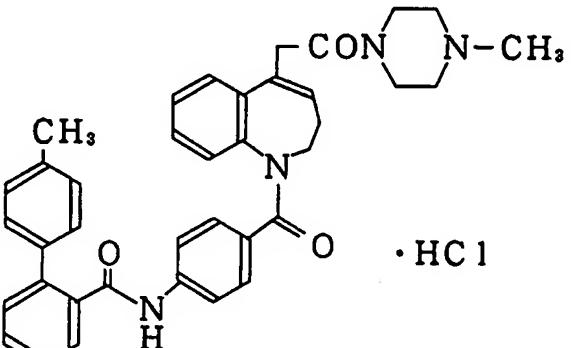
MS (FAB) ; 503 (M⁺ + 1)

15 以下、表4に上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

表 4

参考例 番 号	化 学 構 造 式
1-A	
2-A	

実施例 番号	化 学 構 造 式
1-A	
2-A	
3-A	

実施例 番号	化 学 構 造 式
4-A	
5-A	
6-A	

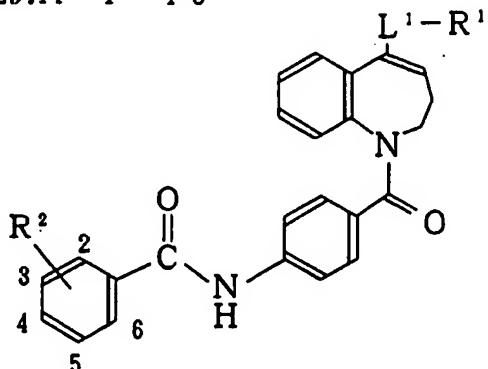
実施例 番号	化 学 構 造 式
7-A	
8-A	
9-A	

実施例 番号	化 学 構 造 式
10-A	

前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表5）を用い、本発明の別の化合物（実施例A-1～46）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

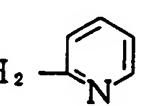
表 5

実施例 A-1 ~ 46



注) Me: メチル基
Et: エチル基
Pr: プロピル基
Ph: フェニル基

No	R ¹	L ¹	R ²
1	CONHMe	CH ₂	2-(2-Me) Ph
2	"	"	2-(3-Me) Ph
3	CONHEt	"	2-(4-Me) Ph
4	CONHPr	"	"
5	CON	"	2-Ph
6	"	"	2-(4-Me) Ph
7	CON	"	"
8	CON	"	"
9	CON	"	2-(2-Me) Ph
10	"	"	2-(3-Me) Ph
11	CON	"	2-(4-Me) Ph
12	CONMe ₂	"	2-(2-Me) Ph

No	R ¹	L ¹	R ²
13	CONMe ₂	CH ₂	2 - (3-Me) Ph
14	"	"	2 - (4-Me) Ph
15	CONEt ₂	"	"
16	CON _{Me} (CH ₂) ₂ - 	"	"
17	CONHCH ₂ - 	"	2 - (2-Me) Ph
18	"	"	2 - (3-Me) Ph
19	CONHCH ₂ - 	"	2 - (2-Me) Ph
20	"	"	2 - (4-Me) Ph
21	CONHCH ₂ - 	"	2 - (2-Me) Ph
22	"	"	2 - (4-Me) Ph
23	CON _{Me} CH ₂ - 	"	"
24	CON _{Me} CH ₂ - 	"	"
25	CON _{Me} CH ₂ - 	"	"
26	CONH (CH ₂) ₂ NH ₂	"	2 - Ph
27	"	"	2 - (4-Me) Ph
28	CONH (CH ₂)NHMe	"	2 - Ph

No	R ¹	L ¹	R ²
29	CONH(CH ₂) ₂ NHMe	CH ₂	2 - (4-Me) Ph
30	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	"	2 - Ph
31	CONHMe	(CH ₂) ₂	2 - Ph
32	"	"	2 - (4-Me) Ph
33	"	(CH ₂) ₃	2 - Ph
34	"	"	2 - (4-Me) Ph
35	CONHCH ₂ - 	(CH ₂) ₂	2 - Ph
36	"	"	2 - (4-Me) Ph
37	"	(CH ₂) ₃	2 - Ph
38	"	"	2 - (4-Me) Ph
39	CONHCH ₂ - 	(CH ₂) ₂	2 - Ph
40	"	"	2 - (4-Me) Ph
41	"	(CH ₂) ₃	2 - Ph
42	"	"	2 - (4-Me) Ph
43	CONHCH ₂ - 	(CH ₂) ₂	2 - Ph
44	"	"	2 - (4-Me) Ph
45	"	(CH ₂) ₃	2 - Ph
46	"	"	2 - (4-Me) Ph

参考例 1-B

1 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 300 mg, 炭酸カリウム 140 mg, 触媒量のヨウ化ナトリウムの N, N - ジメチルホルムアミド 溶液 10 ml に 2 - プロモアセタミド 2.1 g を加え, 80 °C で 18 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 精製した。酢酸エチルで溶出される画分より, 2 - [5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] アセタミド 310 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 92 (1H, b), 2. 16 (1H, b),
 2. 99 (1H, b), 3. 17 (1H, b),
 15 3. 44 (1H, b), 3. 80 (1H, d),
 4. 07 (1H, d), 4. 74 (1H, m),
 5. 64 (1H, m), 6. 64 (1H, d),
 6. 73 (1H, t), 7. 01 (1H, d),
 7. 19 (1H, t), 7. 35 (2H, d),
 20 8. 01 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 355 (M⁺ + 1)

参考例 2-B

2 - [5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] アセタミド 300 mg, 10 % パラジウム炭素 40 mg の酢酸溶液 15 ml を, 室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後, 溶媒を留去

した。残留物に、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル洗し、2-[5-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]アセタミド220mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ: 1.83(1H, b), 2.04(1H, b),
2.90(1H, b), 3.13(1H, b),
10 3.38(1H, b), 3.80(1H, b),
4.05(1H, b), 4.68(1H, b),
5.54(1H, b), 6.4-7.2(8H, m)

質量スペクトル(FAB) 325(M⁺ + 1)

参考例3-B

15 氷冷下、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.0gとトリエチルアミン1.36gのジクロロメタン溶液15mlにイソニコチノイルクロライド塩酸塩1.2gを加え、氷冷下30分間、続いて室温下1時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2で溶出される画分より、1-(4-ピリジルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.13gを得た。

25 核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ: 1.96(1H, b), 2.13(1H, b),

2. 89 (1H, t), 3. 02 (1H, t),
 3. 58 (1H, b), 3. 97 (1H, s),
 5. 02 (1H, d), 6. 5-6. 6 (2H, m),
 6. 78 (1H, m), 6. 98 (1H, m),
 5 7. 10 (2H, m), 8. 40 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 254 (M⁺ + 1)

参考例 4-B

1 M ボラン・テトラヒドロフラン溶液 50 ml に, 1-(4-ピリジルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 10 5-ベンゾジアゼピン 880 mg を加え, 2 時間加熱還流した。放冷後, メタノール 7 ml を加え室温下 30 分, 更に濃塩酸 7 ml を加え室温下 30 分攪拌した。溶媒を留去した後, 生じた結晶を濾取り, ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗, 15 鮑和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 で溶出される画分より粗品を得, ジエチルエーテル/n-ヘキサンから結晶化させ, 1-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 500 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 79 (1H, m), 3. 12 (2H, t),
 3. 23 (2H, t), 4. 39 (2H, s),
 6. 7-6. 8 (4H, m), 7. 33 (2H, d),
 25 8. 55 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 239 (M⁺ + 1)

参考例 5-B

氷冷下、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 20 ml に水素化ナトリウム 500 mg を加え、氷冷下 10 分、室温下 10 分攪拌した。反応液を再度氷冷し、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 1.0 g を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール = 30/1 で溶出される画分より、1-(2-ピリジルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.09 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.64 (2H, t), 3.84 (2H, t),
 15 5.20 (2H, s), 6.9-7.6 (7H, m),
 8.51 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 254 (M⁺ + 1)

参考例 6-B

参考例 5-B と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g と 3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 1.0 g より、1-(3-ピリジルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.33 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

25 δ : 2.61 (2H, t), 3.80 (2H, s),
 5.09 (2H, s), 6.8-7.2 (5H, m),

7. 65 (1H, d), 8. 43 (1H, d), 8. 50
(1H, s) 質量スペクトル (FAB) 254 (M⁺ + 1)

参考例 7-B

参考例 4-B と同様にして, 1- (2-ピリジルメチル) - 4,
5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -
オン 1. 2 g より, 1- (2-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5
-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 410 mg を得
た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 81 (2H, m), 3. 22 (4H, m),
4. 55 (2H, s), 6. 6-6. 9 (4H, m),
7. 16 (1H, m), 7. 49 (1H, d),
7. 65 (1H, m), 8. 56 (1H, m)
質量スペクトル (FAB) 240 (M⁺ + 1)

参考例 8-B

参考例 4-B と同様にして, 1- (3-ピリジルメチル) - 4,
5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -
オン 1. 25 g より, 1- (3-ピリジルメチル) - 2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 590 mg を
得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 74 (2H, m), 3. 06 (2H, t),
3. 20 (2H, t), 4. 38 (2H, s),
6. 7-6. 9 (4H, m), 7. 26 (1H, m),
7. 76 (1H, d), 8. 51 (1H, d),
8. 63 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 240 (M⁺ + 1)

参考例 9-B

参考例 3-B と同様にして、1-(2-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 560 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 440 mg より、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 800 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 90 (1H, m), 2. 10 (1H, m),
 3. 00 (1H, m), 3. 20 (1H, m),
 3. 50 (1H, m), 4. 47 (1H, d),
 4. 70 (2H, m), 6. 60 (2H, b),
 7. 0-7. 5 (6H, m), 7. 70 (1H, t),
15 7. 90 (2H, d), 7. 90 (2H, d),
 8. 61 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 389 (M⁺ + 1)

参考例 10-B

参考例 3-B と同様にして、1-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 720 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 560 mg より、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 g を得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ : 1. 80 (1H, m), 2. 10 (1H, m),

6 6

2. 85 (1H, m), 3. 15 (1H, m),
 3. 40 (1H, m), 4. 29 (1H, d),
 4. 58 (1H, d), 4. 70 (1H, m),
 6. 5-6. 7 (2H, m),
 5 7. 0-7. 3 (5H, m), 7. 78 (1H, d),
 7. 93 (2H, d), 8. 59 (1H, d),
 8. 69 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 389 ($M^+ + 1$)

参考例 11-B

10 参考例 3-B と同様にして, 1-(4-ピリジルメチル)-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 450
 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 350 mg より, 1-(4
 -ニトロベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4,
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 730 mg を
 15 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 87 (1H, b), 2. 10 (1H, b),
 2. 89 (1H, b), 3. 17 (1H, b),
 3. 40 (1H, b), 4. 23 (1H, d),
 20 4. 59 (1H, d), 4. 74 (1H, b),
 6. 34 (2H, m), 7. 01 (1H, d),
 7. 13 (1H, m), 7. 36 (4H, m),
 7. 97 (2H, d), 8. 62 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 389 ($M^+ + 1$)

25 参考例 12-B

1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチル)-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン
 830mg, 塩化第二すず二水和物2.91gの酢酸エチル溶液30
 mlを2時間加熱還流した。冷後, 鮎和炭酸水素ナトリウム水溶液
 を加え, 生じた沈澱を濾去し, 酢酸エチル, 水で洗浄した。酢酸エ
 5 チル層を分取, 鮎和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後,
 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで
 精製した。クロロホルム/メタノール=100/1で溶出される画
 分より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチ
 ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジア
 10 ゼピン580mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 86 (1H, b), 2. 05 (1H, b),
 2. 95 (1H, b), 3. 17 (1H, b),
 3. 49 (1H, b), 4. 47 (1H, d),
 4. 69 (2H, m), 6. 35 (2H, d),
 15 6. 65 (2H, m), 7. 0-7. 3 (5H, m),
 7. 53 (1H, d), 7. 65 (1H, m),
 8. 58 (1H, m)

質量スペクトル(FAB) 359 (M⁺ + 1)

20 参考例13-B

参考例12-Bと同様にして, 1-(4-ニトロベンゾイル)-
 5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 05gより, 1-(4-アミ
 ノベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-
 25 テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン700mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 78 (1H, b), 1. 97 (1H, b),
 2. 82 (1H, b), 3. 14 (1H, b),
 3. 36 (1H, b), 4. 30 (1H, d),
 4. 55 (2H, m), 6. 34 (2H, d),
 5 6. 70 (2H, s), 7. 0-7. 3 (5H, m),
 7. 79 (1H, d), 8. 54 (1H, b),
 8. 65 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 359 ($M^+ + 1$)

参考例 14-B

10 参考例 12-B と同様にして, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 730 mg より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 560 mg を得た。

15 核磁気共鳴スペクトル (CDC1, TMS 内部標準)

δ : 1. 83 (1H, b), 2. 03 (1H, b),
 2. 87 (1H, b), 3. 16 (1H, b),
 3. 41 (1H, b), 4. 30 (1H, d),
 4. 57 (1H, d), 4. 68 (1H, b),
 20 6. 35 (2H, d), 6. 69 (2H, d),
 7. 0-7. 1 (3H, m), 7. 36 (2H, d),
 8. 56 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 359 ($M^+ + 1$)

参考例 15-B

25 氷冷下, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1. 0 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液

30 ml に水素化ナトリウム 540 mg を加え、氷冷下 30 分、室温下 10 分攪拌した。反応液を再度氷冷し、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 1.0 g を加え、1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 20/1/0.1 で溶出される画分より、1-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2- (3H)-オン 1.6 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 2.4-2.5 (6H, m), 2.66 (2H, m),
3.64 (2H, t), 3.98 (2H, t),
6.90 (1H, d), 7.0-7.1 (2H, m),
7.25 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 250 (M⁺ + 1)

参考例 16-B

参考例 15-B と同様にして、4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g と 1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 1.16 g より、1-(2-ピペリジノエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.68 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1.25 (2H, b), 1.39 (6H, m),
2.37 (2H, b), 2.46 (4H, m),
3.69 (2H, t), 3.95 (2H, t),

6. 91 (1H, d), 7. 0-7. 1 (2H, m),
7. 30 (1H, d)

質量スペクトル (E I) 273 (M⁺)

参考例 17-B

5 参考例 15-B と同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 1. 0 g と 1- (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩 1. 22 g より, 1- (3-ピペリジノプロピル) -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 1. 77 g を得た。

10 核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 38 (2H, b), 1. 5-1. 6 (4H, m),
1. 72 (2H, m), 2. 29 (6H, m),
2. 49 (2H, t), 3. 74 (2H, t),
3. 87 (2H, t), 6. 84 (1H, d),

15 7. 0-7. 1 (2H, m), 7. 20 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 283 (M⁺ + 1)

参考例 18-B

参考例 15-B と同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 1. 0 g と 2-ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩 1. 05 g より, 1- (2-ジメチルアミノエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 1. 12 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

25 δ : 2. 23 (6H, s), 1. 4-1. 6 (4H, m),
3. 6-4. 0 (4H, m), 6. 8-7. 3 (4H, m)

質量スペクトル (E I) 234 (M⁺)

参考例 19-B

参考例 15-B と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g と 2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩 1.67 g より、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.39 g を得た。

質量スペクトル (E I) 261 (M⁺)

参考例 20-B

参考例 15-B と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g と 2-ジイソプロピルアミノエチルクロライド塩酸塩 1.94 g より、1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 0.85 g を得た。

質量スペクトル (E I) 289 (M⁺)

参考例 21-B

参考例 15-B と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 4.9 g と 2-ブロモ酢酸エチル 5.0 g より、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸エチル 5.9 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ : 1. 29 (3H, t), 2. 61 (2H, t),
 3. 78 (2H, t), 4. 24 (2H, q),
 4. 45 (2H, s), 6. 88 (2H, d),
 7. 0-7. 1 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 249 (M⁺ + 1)

参考例 22-B

4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-
-オン-1-酢酸エチル5.9gのエタノール溶液120mlに1N
水酸化ナトリウム水溶液24mlを加え、室温下3時間攪拌した。
溶媒を留去した後、残留物に水、1N塩酸24mlを加えた後、ク
5 ロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、4, 5-ジヒドロ-
1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸
180mgを得た。

核核気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

10 δ : 2.51(2H, t), 3.69(2H, t),
4.30(2H, s), 6.9-7.0(2H, m),
7.0-7.1(2H, m)

質量スペクトル(FAB) 221(M⁺ + 1)

参考例23-B

15 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-
-オン-1-酢酸1g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール570
mg, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ
イミド塩酸塩770mgのテトラヒドロフラン溶液20mlに1-
メチルピペラジン400mgを加え、室温下で18時間攪拌した。
20 反応液を氷水に加えた後、アルカリ性にし、クロロホルムで抽出し
た。クロロホルムを飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、溶媒を留去し、1-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボ
ニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン
-2-(3H)-オン790mgを得た。

25 核磁気共鳴スペクトル(CDC13, TMS内部標準)

δ : 2.31(3H, s), 2.4-2.5(4H, m),

7 3

2. 62 (2H, t), 3. 53 (2H, b),
 3. 66 (2H, b), 3. 76 (2H, t),
 4. 58 (2H, s), 6. 88 (2H, d),
 7. 0-7. 1 (2H, m), 7. 20 (1H, d)

5 質量スペクトル (FAB) 303 (M⁺ + 1)

参考例 24-B

参考例 23-B と同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン-1-酢酸 1g, 4-ジメチルアミノピペリジン 510mg より 1- (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 710mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 4-1. 6 (2H, m), 1. 8-1. 9 (3H, b),
 2. 29 (3H, s), 2. 3-2. 4 (1H, m),
 15 2. 6-2. 7 (3H, m), 3. 09 (1H, t),
 3. 76 (2H, t), 3. 86 (1H, d),
 4. 5-4. 6 (3H, m), 6. 88 (2H, d),
 7. 0-7. 1 (2H, m), 7. 20 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 331 (M⁺ + 1)

20 参考例 25-B

参考例 23-B と同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン-1-酢酸 1g, 4-ピペリジノピペリジン 670mg より 1- (4-ピペリジノピペリジノ) カルボニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 930mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 4 - 1. 5 (3 H, m), 1. 5 - 1. 6 (4 H, m),
 1. 7 - 2. 0 (4 H, m), 2. 4 - 2. 5 (4 H, m),
 2. 6 - 2. 7 (3 H, m), 3. 0 6 (1 H, t),
 3. 7 6 (2 H, t), 3. 8 6 (1 H, d),
 5 4. 5 5 (2 H, s), 4. 6 5 (1 H, d),
 6. 8 8 (2 H, d), 7. 0 - 7. 1 (2 H, m),
 7. 2 0 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 371 ($M^+ + 1$)

参考例 26-B

10 1 M ボラン・テトラヒドロフラン溶液 40 mL に, 1 - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - (3 H) - オン 1. 6 g のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を加え, 3 時間加熱還流した, 放冷後, メタノール 6 mL を加え室温下 30 分, 更に濃塩酸 6 mL を加え 30 分加熱還流した。溶媒を留去した後, 残渣を水に溶解し, ジエチルエーテルで洗浄した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした後, クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗, 鮫和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム / メタノール / アンモニア水 = 10 / 1 / 0. 1 で溶出される画分より, 1 - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 18 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 8 - 1. 9 (8 H, m), 2. 5 8 (2 H, b),
 2. 7 4 (4 H, t), 3. 1 5 (4 H, m),
 25 3. 4 0 (2 H, t), 6. 6 5 (2 H, d),

6. 7 - 6. 8 (2 H, m), 6. 91 (1 H, d)

質量スペクトル (FAB) 246 (M⁺ + 1)

参考例 27-B

参考例 26-B と同様にして, 1 - (2-ピペリジノエチル) - 5, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3 H) - オン 1. 68 g より, 1 - (2-ピペリジノエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 31 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 44 (2 H, m), 1. 5 - 1. 6 (4 H, m),
1. 85 (2 H, t), 2. 45 (4 H, b),
2. 58 (2 H, t), 3. 14 (4 H, q),
3. 35 (2 H, t), 6. 64 (2 H, d),
6. 7 - 6. 8 (2 H, m), 6. 91 (1 H, d)

15 質量スペクトル (EI) 259 (M⁺)

参考例 28-B

参考例 26-B と同様にして, 1 - (3-ピペリジノプロピル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3 H) - オン 1. 77 g より, 1 - (3-ピペリジノプロピル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 06 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

25 δ : 1. 44 (2 H, b), 1. 5 - 1. 6 (4 H, m),
1. 8 - 1. 9 (4 H, m), 2. 38 (6 H, b),
3. 1 - 3. 2 (6 H, m), 6. 64 (2 H, d),
6. 7 - 6. 8 (2 H, m), 6. 88 (1 H, d)

質量スペクトル (FAB) 274 ($M^+ + 1$)

参考例 29-B

参考例 26-B と同様にして、1-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 730mg より、1-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 600mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ : 1. 85 (2H, t), 2. 29 (3H, s),
 10 2. 4-2. 6 (8H, b), 3. 15 (4H, t),
 3. 33 (2H, t), 6. 64 (2H, d),
 6. 7-6. 8 (2H, m), 6. 91 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 275 ($M^+ + 1$)

参考例 30-B

参考例 26-B と同様にして、1-(4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 700mg より、1-[2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 600mg を得た。

質量スペクトル (EI) 302 (M^+)

参考例 31-B

参考例 26-B と同様にして、1-(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 900mg より、1-[2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 830mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C l s, T M S 内部標準)

δ : 1. 43 (2 H, b), 1. 5-1. 6 (6 H, m),
 1. 7-1. 9 (4 H, m) 2. 02 (2 H, t),
 2. 28 (1 H, t), 2. 51 (4 H, b),
 5 2. 57 (2 H, t), 3. 03 (2 H, d),
 3. 15 (4 H, m), 3. 34 (2 H, t),
 6. 64 (2 H, d), 6. 7-6. 8 (2 H, m),
 6. 91 (1 H, d)

質量スペクトル (F A B) 343 (M⁺ + 1)

10 参考例 3 2 - B

水素化リチウムアルミニウム 310 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 ml に, 1-(2-ジメチルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3 H)-オン 960 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を加え, 24 時間加熱還流した。放冷後, メタノールを加え溶媒を留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗, 饱和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 1-(2-ジメチルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 600 mg を得た。

15 20 参考例 3 3 - B

参考例 3 2 - B と同様にして, 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3 H)-オン 1.38 g より, 1-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.25 g を得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (C D C l s, T M S 内部標準)

δ : 1. 08 (6 H, t), 1. 7-2. 0 (2 H, m),
 2. 68 (4 H, q), 2. 80 (2 H, m),
 3. 15 (4 H, t), 3. 37 (2 H, m),
 6. 4-7. 0 (4 H, m)

5 質量スペクトル (E I) 247 (M⁺)

参考例 34-B

参考例 32-B と同様にして, 1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 850 mg より, 1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 830 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 10 (12 H, d), 1. 8-2. 0 (2 H, m),
 2. 74 (2 H, m), 3. 0-3. 5 (8 H, m),
 15 6. 4-7. 0 (4 H, m)

質量スペクトル (E I) 275 (M⁺)

参考例 35-B

氷冷下, 1-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 18 g と
 20 トリエチルアミン 0. 67 ml のジクロロメタン溶液 20 ml に 4-ニトロベンゾイルクロライド 890 mg を加え, 氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール = 30/1 で溶出される画分より, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-[2-(1-ピ

ロリジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 81gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS内部標準)

δ : 1. 64 (2H, b), 1. 8-1. 9 (4H, m),
 5 2. 09 (2H, b), 2. 61 (4H, d),
 2. 7-2. 9 (3H, m),
 3. 1-3. 3 (2H, m),
 3. 4-3. 5 (2H, m), 4. 64 (1H, b),
 6. 55 (2H, m), 7. 00 (1H, d),
 10 7. 1 (1H, m), 7. 41 (2H, d),
 7. 96 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 395 ($M^+ + 1$)

参考例36-B

参考例35-Bと同様にして、1-(2-ピペリジノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 3gより、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピペリジノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 56gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS内部標準)

20 δ : 1. 45 (2H, b), 1. 6-1. 7 (4H, m),
 1. 87 (1H, b), 2. 08 (1H, b),
 2. 49 (4H, b), 2. 6-2. 7 (2H, m),
 2. 88 (1H, m), 3. 15 (1H, m),
 3. 29 (1H, m), 3. 5-3. 6 (2H, m),
 25 4. 66 (1H, m), 6. 56 (2H, m),
 7. 00 (1H, d), 7. 1 (1H, m),

7. 41 (2H, d), 7. 98 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 409 ($M^+ + 1$)

参考例 37-B

参考例 35-B と同様にして, 1-(3-ピペリジノプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 06g より, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(3-ピペリジノプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 55g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 44 (2H, b), 1. 59 (6H, m),
 1. 86 (3H, b), 2. 08 (1H, b),
 2. 3-2. 5 (4H, b), 2. 83 (1H, m),
 3. 14 (2H, m), 3. 38 (1H, m),
 3. 49 (1H, m), 4. 63 (1H, m),
 6. 56 (2H, m), 6. 97 (1H, d),
 7. 11 (1H, m), 7. 37 (2H, d),
 7. 99 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 423 ($M^+ + 1$)

参考例 38-B

参考例 35-B と同様にして, 1-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン600mg より, 1-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン720mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

8 1

δ : 1. 87 (1H, m), 2. 08 (1H, m),
 2. 28 (3H, s), 2. 4 - 2. 7 (10H, m),
 2. 91 (1H, m), 3. 16 (1H, m),
 3. 28 (1H, m), 3. 54 (2H, m),
 5 4. 64 (1H, m), 6. 56 (2H, m),
 6. 97 (1H, d), 7. 11 (1H, m),
 7. 39 (2H, d), 7. 97 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 424 ($M^+ + 1$)

参考例 39-B

10 参考例 35-B と同様にして, 1 - [2 - (4-ジメチルアミノ
 ピペリジノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベ
 ンゾジアゼピン 800 mg より, 1 - [2 - (4-ジメチルアミノ
 ピペリジノ) エチル] - 5 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3,
 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 510 mg
 15 を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 86 (2H, d), 2. 0 - 2. 2 (6H, m),
 2. 25 (6H, s), 2. 63 (2H, m),
 2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m),
 20 3. 15 (1H, m), 3. 26 (1H, m),
 3. 53 (2H, m), 4. 63 (1H, m),
 6. 56 (2H, m), 6. 97 (1H, d),
 7. 11 (1H, m), 7. 39 (2H, d),
 7. 97 (2H, d)

25 質量スペクトル (FAB) 452 ($M^+ + 1$)

参考例 40-B

参考例 3 5 - B と同様にして、1 - [2 - (4 - ピペリジノピペリジノ) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 880 mg より、1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 5 - [2 - (4 - ピペリジノピペリジノ) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 890 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 3 - 2. 3 (16 H, m), 2. 67 (2 H, b),
 2. 89 (1 H, m), 3. 0 - 3. 6 (9 H, m),
 10 4. 61 (1 H, m), 6. 58 (2 H, m),
 6. 97 (1 H, d), 7. 13 (1 H, m),
 7. 37 (2 H, d), 7. 97 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 492 (M⁺ + 1)

参考例 4 1 - B

参考例 3 5 - B と同様にして、1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 600 mg より、1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 510 mg を得た。

参考例 4 2 - B

参考例 3 5 - B と同様にして、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 25 g より、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 0. 9 g を得た。

質量スペクトル (EI) 396 (M⁺)

参考例 4 3 - B

参考例 3 5 - B と同様にして、1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 8 3 0 m g より、1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチル) - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 6 1 0 m g を得た。

質量スペクトル (E I) 4 2 2 (M^+)

参考例 4 4 - B

1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 5 - [2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 8 g, 1 0 % パラジウム炭素 1 8 0 m g の酢酸溶液 3 0 m l を、室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を留去した。残留物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル洗し、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5 - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 4 4 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

20 δ : 1. 6 4 (1 H, b), 1. 7 9 (6 H, b),
 2. 0 2 (1 H, b), 2. 6 0 (3 H, b),
 2. 9 0 (1 H, b), 3. 1 6 (1 H, b),
 3. 2 9 (1 H, b), 3. 5 5 (1 H, b),
 3. 7 0 (2 H, s), 4. 5 8 (1 H, b),
 6. 3 8 (2 H, d), 6. 6 0 (2 H, m),
 6. 9 6 (2 H, d), 7. 1 1 (3 H, m)

質量スペクトル (FAB) 365 (M⁺ + 1)

参考例 4 5 - B

参考例 4 4 - B と同様にして、1 - (4-ニトロベンゾイル) - 5 - (2-ピペリジノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 55 g より、1 - (4-アミノベンゾイル) - 5 - (2-ピペリジノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 23 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 44 (2H, b), 1. 59 (6H, s),
 1. 82 (1H, b), 2. 02 (1H, b),
 2. 48 (3H, b), 2. 89 (1H, b),
 3. 16 (1H, b), 3. 30 (1H, b),
 3. 51 (2H, b), 3. 69 (1H, b),
 4. 59 (1H, b), 6. 38 (2H, d),
 6. 60 (2H, d), 6. 96 (2H, d),
 7. 07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 379 (M⁺ + 1)

参考例 4 6 - B

20 参照例 4 4 - B と同様にして、1 - (4-ニトロベンゾイル) - 5 - (3-ピペリジノプロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 55 g より、1 - (4-アミノベンゾイル) - 5 - (3-ピペリジノプロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5 - ベンゾジアゼピン 980 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 43 (2H, b), 1. 59 (4H, m),
 1. 8-2. 0 (2H, b), 2. 01 (1H, b),
 2. 37 (6H, b), 2. 82 (1H, b),
 3. 14 (1H, b), 3. 35 (1H, b),
 5 3. 48 (1H, b), 3. 70 (2H, s),
 4. 57 (1H, b), 6. 38 (2H, d),
 6. 61 (2H, d), 6. 95 (2H, d),
 7. 07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 393 ($M^+ + 1$)

10 参考例 47-B

参考例 44-B と同様にして, 1-[2-(4-メチル-1-ビペラジニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 700 mg
 より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(4-メチル-1-ビペラジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 510 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ : 1. 64 (4H, s), 1. 82 (1H, b),
 2. 03 (1H, b), 2. 28 (3H, s),
 20 2. 4-2. 7 (5H, m), 2. 89 (1H, b),
 3. 17 (1H, b), 3. 29 (1H, b),
 3. 54 (2H, b), 3. 71 (1H, b),
 4. 59 (1H, b), 6. 38 (2H, d),
 6. 61 (2H, d), 6. 95 (2H, d),
 25 7. 07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 394 ($M^+ + 1$)

参考例 4 8 - B

参考例 4 4 - B と同様にして、1 - [2 - (4 -ジメチルアミノピペリジノ)エチル] - 5 - (4 -ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 500 mg より、1 - (4 -アミノベンゾイル) - 5 - [2 - (4 -ジメチルアミノピペリジノ)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 280 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 56 (4 H, m), 1. 80 (2 H, d),
 10 2. 0 - 2. 2 (4 H, m), 2. 27 (6 H, s),
 2. 61 (2 H, t), 2. 89 (1 H, b),
 3. 03 (2 H, d), 3. 16 (1 H, b),
 3. 29 (1 H, b), 3, 54 (1 H, b),
 3. 71 (1 H, s), 4. 59 (1 H, b),
 15 6. 38 (2 H, d), 6. 61 (2 H, d),
 6. 95 (2 H, d), 7. 07 (3 H, m)

質量スペクトル (FAB) 422 (M⁺ + 1)

参考例 4 9 - B

参考例 4 4 - B と同様にして、1 - (4 -ニトロベンゾイル) - 5 - [2 - (4 -ピペリジノピペリジノ)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 830 mg より、1 - (4 -アミノベンゾイル) - 5 - [2 - (4 -ピペリジノピペリジノ)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 620 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 44 (2 H, b), 1. 61 (4 H, b),

1. 80 (2H, m), 2. 05 (2H, b),
 2. 31 (1H, b), 2. 52 (3H, b),
 2. 61 (2H, s), 2. 89 (1H, b),
 3. 04 (2H, d), 3. 16 (1H, b),
 5 3. 26 (1H, b), 3. 53 (2H, b),
 3. 72 (1H, s), 4. 58 (1H, b),
 6. 38 (2H, d), 6. 61 (2H, d),
 6. 95 (2H, d), 7. 07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 462 (M⁺ + 1)

10 参考例 50-B

2-フェニル-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 220 mg のアセトニトリル溶液 10 ml に、氷冷下クロロアセトアルデヒド 40% 水溶液 2 ml, シアン化ホウ素ナトリウム 50 mg を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルムで溶出される画分より、4' - [(5 - (2-クロロエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド 130 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 84 (1H, b), 2. 04 (1H, b),
 25 2. 95 (1H, b), 3. 14 (1H, b),
 3. 48 (1H, b), 3. 54 (1H, b),

3. 68 (2H, m), 3.72 (1H, b),
 4.62 (1H, b), 6.61 (2H, m),
 6.8-6.9 (4H, m), 7.10 (3H, m),
 7.3-7.6 (7H, m), 7.84 (1H, d)

5 質量スペクトル (FAB) 510 (M⁺ + 1)

参考例 5-1-B

参考例 1-5-B と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 1.62g と 2-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾール塩酸塩 1.67g より、
 10 1- [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 2.11g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

15 δ : 2.56 (2H, t), 3.74 (5H, m),
 5.10 (2H, s), 6.74 (1H, s),
 6.82 (1H, m), 6.87 (1H, s),
 7.05 (2H, m), 7.63 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 257 (M⁺ + 1)

参考例 5-2-B

20 参考例 2-6-B と同様にして、1- [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2- (3H) -オン 2.05g より、1- [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.66g を得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1.64 (2H, m), 2.96 (2H, t),

3. 08 (2H, t), 3. 68 (3H, s),
 4. 40 (2H, s), 6. 71 (1H, m),
 6. 85 (3H, m), 6. 95 (1H, s),
 6. 99 (1H, m)

5 質量スペクトル (FAB) 243 (M⁺ + 1)

参考例 5 3 - B

参考例 3 5 - B と同様にして, 1 - [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.4 g より, 1 - [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] - 5 - (ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.75 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 81 (1H, m), 2. 02 (1H, m),
 15 2. 93 (1H, m), 3. 23 (1H, m),
 3. 36 (1H, m), 3. 97 (3H, s),
 4. 33 (1H, d), 4. 56 (1H, m),
 4. 65 (1H, d), 6. 55 (1H, d),
 6. 68 (1H, t), 6. 86 (1H, s),
 20 7. 01 (1H, s), 7. 10 (2H, d),
 7. 22 (1H, m), 7. 35 (1H, d),
 7. 88 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 392 (M⁺ + 1)

参考例 5 4 - B

25 参考例 4 4 - B と同様にして, 1 - [(1-メチル-1H-2-イミダゾリル) メチル] - 5 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン2. 13 g
より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-[(1-メチル-1H-
-2-イミダゾリル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 59 gを得た。

5 核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

δ : 1. 67 (1H, m), 1. 92 (1H, m),
2. 83 (1H, m), 3. 22 (2H, m),
3. 63 (3H, s), 4. 33 (1H, d),
4. 50 (1H, m), 4. 60 (1H, d),
10 6. 29 (2H, d), 6. 7-6. 9 (4H, m),
6. 95 (1H, s), 7. 2-7. 3 (3H, m)

質量スペクトル (F A B) 362 (M⁺ + 1)

参考例 5 5-B

氷冷下, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ
15 ジアゼピン2 g とトリエチルアミン1. 36 g のジクロロメタン溶
液40m1 に4-ニトロベンゾイルクロライド2. 5 g のジクロロ
メタン溶液10m1 を加え, 氷冷下15分間攪拌した。反応液を氷
水に加えた後, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗, 飽和食
塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留
20 物を酢酸エチルから結晶化させ, 1-(4-ニトロベンゾイル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン
3. 37 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

δ : 1. 8-2. 4 (2H, m), 2. 7-3. 3 (2H, m),
25 3. 5-3. 8 (1H, m), 4. 9-5. 2 (1H, m),
6. 5-6. 7 (1H, m), 6. 8-7. 1 (2H, m),

7. 42 (2 H, d), 7. 99 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 298 ($M^+ + 1$)

参考例 56-B

1 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 5 - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 300 mg, 炭酸カリウム 150
 mg, 2 - プロモ酢酸エチル 2 ml を封管中 100°C で 8 時間攪拌
 した。未反応の 2 - プロモ酢酸エチルを留去した後、酢酸エチルで
 抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル
 10 洗し、5 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸エチル 120 mg
 を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 32 (3 H, t), 1. 96 (1 H, m),
 15 2. 16 (1 H, m), 3. 16 (2 H, m),
 3. 62 (1 H, m), 3. 98 (1 H, d),
 4. 16 (1 H, d), 4. 27 (2 H, q),
 4. 72 (1 H, m), 6. 57 (2 H, m),
 6. 76 (1 H, d), 7. 06 (1 H, m),
 20 7. 48 (2 H, d), 8. 00 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 384 ($M^+ + 1$)

参考例 57-B

5 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸エチル 5.3 g, 10
 25 % パラジウム炭素 500 mg の酢酸溶液 100 ml を、室温下で水
 素添加した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を留去した。残留

物に、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル洗し、5-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル4.7gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1. 84 (1H, m), 2. 06 (1H, m),
 2. 86 (1H, m), 3. 15 (1H, m),
 3. 44 (1H, m), 4. 27 (1H, d),
 10 4. 58 (1H, d), 4. 70 (1H, m),
 6. 6-6. 7 (1H, m),
 7. 0-7. 5 (10H, m),
 7. 9-8. 0 (1H, m)

質量スペクトル(FAB) 388 (M⁺+1)

参考例58-B

1-(4-ニトロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン10g, 10%パラジウム炭素1gの酢酸溶液200m1を、室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を留去した。残留物に、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、酢酸エチル洗し、1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン8.48gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1. 67 (1H, b), 1. 94 (1H, b),

9 3

2. 87 (1H, b), 3. 00 (1H, b),
 3. 57 (1H, b), 3. 72 (2H, b),
 3. 94 (1H, b), 5. 07 (1H, b),
 6. 39 (2H, d), 6. 60 (2H, m),
 5 6. 75 (2H, d), 6. 95 (1H, t),
 7. 10 (2H, d).

質量スペクトル (FAB) 268 (M⁺ + 1)

参考例 59-B

1 - (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 10 - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 4. 5 g, 2 - フェニル安息香
 酸 3. 38 g, 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 2. 73 g, 1
 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
 酸塩 3. 9 g の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 50 ml を, 室
 温下で 5 日間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, 酢酸エチルで抽
 15 出した。酢酸エチルを希塩酸, 水酸化ナトリウム水溶液, 鮑和食塩
 水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。
 残留物を濾取, 酢酸エチル洗し, 2 - フェニル - 4' - [(2, 3,
 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イ
 ル) カルボニル] ベンズアニリド 3. 18 g を得た。

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 94 (1H, b), 2. 05 (1H, b),
 2. 86 (1H, b), 2. 96 (1H, b),
 3. 55 (1H, b), 3. 93 (1H, b),
 5. 03 (1H, b), 6. 52 (2H, m),
 25 6. 7 - 7. 0 (5H, m), 7. 12 (2H, d),
 7. 3 - 7. 6 (7H, m), 7. 84 (1H, d).

質量スペクトル (FAB) 448 (M⁺ + 1)

実施例 1-B

2 - (4-メチルフェニル) 安息香酸 150 mg のジクロロメタン溶液 5 ml に, N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後, 5 氷冷下, オキザリルクロライド 220 mg を滴下し, 室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン 5 ml を加え, 2 - [5 - (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] アセタミド 220 mg, トリエチルアミン 0.09 ml のジクロロメタン溶液 5 ml 10 に氷冷下で滴下し, 室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルで溶出される画分より, 4' - [(5-カルバモイルメチル-2, 3, 15 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル) カルボニル] - 2 - (4-メチルフェニル) ベンズアニリド 130 mg を得た。

融点 133 - 137 °C

元素分析値 (C₁₂H₁₄N₄O₃ · H₂O として)

20	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.62	6.01	10.44
実験値	71.82	5.74	10.38

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

25 δ : 1.84 (1H, b), 2.11 (1H, b),
2.36 (3H, s), 2.91 (1H, b),
3.12 (1H, b), 3.40 (1H, b),

95

3. 74 (1H, d), 4.04 (1H, d),
 4.70 (1H, b), 5.48 (1H, s),
 6.6-7.5 (15H, m), 7.82 (1H, d)

実施例 2-B

5 実施例 1-B と同様にして, 2-フェニル安息香酸 110mg と,
 2-[5-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]アセタミド
 160mg より, 4' - [(5-カルバモイルメチル-2,3,4,
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)
 10 カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 160mg を得た。

融点 130-135°C

元素分析値 (C₂₁H₂₂N₄O₃·H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.25	5.79	10.72
実験値	71.39	5.73	10.36

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 1.83 (1H, b), 2.10 (1H, b),
 2.91 (1H, b), 3.11 (1H, b),
 3.39 (1H, b), 3.74 (1H, d),
 4.04 (1H, d), 4.70 (1H, b),
 6.5-7.5 (16H, m), 7.83 (1H, d)

実施例 3-B

実施例 1-B と同様にして, 5-(4-アミノベンゾイル)-2,
 3,4,5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1
 25 -酢酸エチル 2g より, 5-[4-[(2-(4-メチルフェニル)
 ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] -2,3,4,5-テトラヒド

ロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 1.47g
を得た。

元素分析値 (C₁₄H₁₃N₁O₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)
5	計算値 74.57	6.07	7.67
	実験値 74.34	6.15	7.73

核磁気共鳴スペクトル (C D C I₃, T M S 内部標準)

5	δ : 1.31 (3H, t), 1.95 (1H, b), 2.10 (1H, b), 2.36 (3H, s), 3.16 (1H, b), 3.64 (1H, b), 3.99 (1H, d), 4.10 (1H, d), 4.26 (2H, q), 4.68 (1H, b), 6.56 (1H, m), 6.72 (1H, d), 6.8-7.5 (12H, m), 7.82 (1H, d)
10	

15 実施例 4-B

5-[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 200mg, 40%メチルアミン/メタノール溶液 3ml を封管中 50°C で 8 時間攪拌した。溶媒を
20 留去した後、残留物を濾取、メタノール洗し、4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド 150mg を得た。

融点 202-205°C

25 元素分析値 (C₁₉H₁₇N₁O₃ · 1/4H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.79	6.10	10.43
実験値	73.82	6.11	10.44

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

5	δ : 1.83 (1H, b), 1.98 (1H, b), 2.28 (3H, s), 2.65 (H, s), 3.00 (1H, b), 3.18 (1H, b), 3.57 (1H, b), 3.82 (1H, d), 3.93 (1H, d), 4.49 (1H, b), 6.53 (2H, s), 6.81 (1H, d), 7.0-7.6 (12H, m), 7.88 (1H, b)
10	

実施例 5-B

5 - [4 - [[2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸エチル 330mg のテトラヒドロフラン溶液 20ml に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加え、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に水、1N 塩酸 10ml を加えた。沈澱を濾取、水洗し、5 - [4 - [[2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 310mg を得た。

元素分析値 (C₃₂H₂₈N₂O · 1/10H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.72	5.64	8.06
実験値	73.52	5.64	8.00

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 79 (1H, b), 1. 96 (1H, b),
 2. 28 (3H, s), 3. 06 (2H, b),
 3. 57 (1H, b), 4. 00 (1H, d),
 4. 14 (1H, d), 4. 47 (1H, b),
 5 6. 55 (2H, s), 6. 78 (1H, d),
 7. 0-7. 6 (13H, m), 10. 26 (1H, s)

実施例 6-B

(1) 5-[[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 10 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 180mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 60mg, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 80mg のテトラヒドロフラン溶液 15ml に 1-メチルピペラジン 40mg を加え, 室温下で 18 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, アルカリ性にし, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール = 50/1 で溶出される画分より, 2-(4-メチルフェニル)-4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2, 20 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 90mg を得た。

融点 189-191°C

元素分析値 (C₃₇H₄₉N₅O₃ · H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
25 計算値	71. 71	6. 67	11. 30
実験値	71. 76	6. 42	11. 28

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

δ : 1. 93 (1 H, b), 2. 05 (1 H, b),
 2. 29 (3 H, s), 2. 37 (3 H, s),
 2. 3-2. 5 (4 H, b), 3. 09 (1 H, b),
 5 3. 19 (1 H, b), 3. 50 (3 H, b),
 3. 67 (1 H, b), 3. 81 (1 H, b),
 3. 99 (1 H, d), 4. 14 (1 H, d),
 4. 61 (1 H, b), 6. 5-7. 5 (15 H, m),
 7. 83 (1 H, d)

10 (2) 2-(4-メチルフェニル)-4'--[5-[4-メチル-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 320 mg をメタノールに溶解し, シュウ酸一当量を加え, 溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し,
 15 2-(4-メチルフェニル)-4'--[5-[4-メチル-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド-シュウ酸塩 160 mg を得た。

融点 165-169°C

20 元素分析値 (C₃₇H₅₀N₆O₃ · H₂O · 1/5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	67. 36	6. 00	10. 07
実験値	67. 23	5. 95	10. 20

核磁気共鳴スペクトル (D M S O - d₆, T M S 内部標準)

25 δ : 1. 82 (1 H, b), 1. 96 (1 H, b),
 2. 28 (3 H, s), 2. 50 (3 H, s),

100

2. 83 (4 H, b), 3. 00 (1 H, b),
 3. 09 (1 H, b), 3. 5-3. 8 (5 H, b),
 4. 16 (1 H, d), 4. 32 (1 H, d),
 4. 47 (1 H, b), 6. 54 (2 H, m),
 5 6. 76 (1 H, d), 7. 0-7. 6 (14 H, m)

実施例 7-B

実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 180 mg, モルホリン 35 mg より, 2-(4-メチルフェニル)-4' - [[(5-モルホリノカルボニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 140 mg を得た。

元素分析値 (C₃₆H₃₆N₄O₄ · 3/2H₂O として)

15	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	70. 23	6. 38	9. 10
実験値	70. 33	6. 34	8. 75

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ: 1. 92 (1 H, b), 2. 05 (1 H, b),
 20 2. 37 (3 H, s), 3. 09 (1 H, b),
 3. 18 (1 H, b), 3. 4-3. 7 (9 H, m),
 4. 00 (1 H, d), 4. 14 (1 H, d),
 4. 62 (1 H, b), 6. 5-6. 6 (2 H, m),
 6. 82 (1 H, d), 7. 0-7. 5 (12 H, m),
 25 7. 82 (1 H, d)

実施例 8-B

101

実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [[2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 180 mg, 2 - (アミノメチル) ピリジン 45 mg より 2 - (4 - メチルフェニル) - 4' - [[5 - [N - (2 - ピリジルメチル) カルバモイルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] ベンズアニリド 160 mg を得た。

融点 235 - 238 °C

元素分析値 (C₃₈H₃₅N₅O₃ · H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.71	5.94	11.16
実験値	72.43	5.83	10.88

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

15 δ : 1.81 (1H, b), 1.99 (1H, b),
2.27 (3H, s), 3.02 (1H, b),
3.06 (1H, b), 3.56 (1H, b),
3.70 (1H, d), 4.10 (1H, d),
4.4 - 4.6 (3H, m), 6.57 (2H, b),
20 6.9 - 7.8 (16H, m), 8.46 (1H, d),
8.62 (1H, b), 10.24 (1H, b)

実施例 9 - B

実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [[2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 300 mg, ジメチルアミン塩酸塩 100 mg より、4' - [[5

102

-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド310mgを得た。

5 融点 219-223°C

元素分析値 (C₁₄H₁₄N₄O₃·3/2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.18	6.50	9.77
実験値	71.27	6.17	9.73

10 核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

δ: 1.94 (1H, b), 2.04 (1H, b),
 2.36 (3H, s), 2.99 (3H, s),
 3.02 (1H, b), 3.10 (3H, s),
 3.12 (1H, b), 3.53 (1H, b),
 4.00 (1H, d), 4.14 (1H, d),
 4.61 (1H, b), 6.5-6.6 (2H, m),
 6.81 (1H, d), 7.0-7.5 (12H, m),
 7.82 (1H, d)

実施例10-B

20 実施例6-Bと同様にして、5-[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸240mg, N, N-ジメチルエチレンジアミン60μlより4'-[[5-[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド

240mgを得た。上の化合物240mgをメタノールに溶解し、
シュウ酸一当量を加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノール
から再結晶し、4' - [[5 - [N - (2-ジメチルアミノエチル)
カルバモイルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1,
5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - (4 - メチ
ルフェニル) ベンズアニリド - シュウ酸塩240mgを得た。

融点 220 - 224°C

元素分析値 (C₃₆H₃₈N₅O₃ · C₂H₂O₄ · 1/2H₂Oとして)

		C (%)	H (%)	N (%)
10	計算値	66.26	6.15	10.17
	実験値	66.17	6.21	10.13

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

	δ : 1. 83 (1H, b), 1. 98 (1H, b), 2. 28 (3H, s), 2. 64 (6H, s), 2. 98 (4H, b), 3. 07 (1H, b), 3. 42 (1H, b), 3. 55 (1H, b), 3. 86 (1H, d), 4. 00 (1H, d), 4. 50 (1H, b), 6. 54 (2H, s), 6. 84 (1H, d), 7. 0 - 7. 5 (12H, m), 8. 22 (1H, b), 10. 28 (1H, s)
15	
20	

実施例 11 - B

実施例 1 - B と同様にして、5 - (4 - アミノベンゾイル) - 2,
3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1
- 酢酸エチル 1.1g, 2 - (4 - ニトロフェニル) 安息香酸 830
mg より、5 - [4 - [2 - (4 - ニトロフェニル) ベンゾイル]
アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1,

104

5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 1.35 g を得た。

元素分析値 (C₁₃H₁₀N₂O₂ · 1/10H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.29	5.24	9.65
実験値	68.06	5.30	9.69

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.29 (3H, t), 1.93 (1H, b),
 2.10 (1H, b), 3.15 (2H, b),
 3.64 (1H, b), 3.99 (1H, d),
 4.11 (1H, d), 4.25 (2H, q),
 4.68 (1H, b), 6.58 (2H, m),
 6.77 (1H, d), 7.0-7.8 (12H, m),
 8.21 (1H, d)

実施例 12-B

15 実施例 4-B と同様にして、5-[4-[[2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 400mg より、4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-ニトロフェニル)ベンズアニリド 270mg を得た。

元素分析値 (C₁₈H₁₄N₂O₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.19	5.19	12.43
実験値	68.23	5.24	12.63

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

105

δ : 1. 83 (1H, b), 1. 97 (1H, b),
 2. 51 (3H, s), 2. 64 (3H, s),
 3. 00 (1H, b), 3. 07 (1H, b),
 3. 57 (1H, b), 3. 81 (1H, d),
 5 3. 93 (1H, d), 4. 49 (1H, b),
 6. 52 (2H, b), 6. 79 (1H, d),
 7. 01 (1H, b), 7. 18 (2H, d),
 7. 32 (2H, d), 7. 5-7. 7 (6H, m),
 8. 21 (2H, d)

10 実施例 13-B

実施例 5-B と同様にして, 5-[4-[2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 900mg より, 5-[4-[2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 660mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1. 79 (1H, b), 1. 96 (1H, b),
 3. 04 (2H, b), 3. 57 (1H, b),
 20 4. 01 (1H, d), 4. 13 (1H, d),
 4. 67 (1H, b), 6. 54 (2H, b),
 6. 77 (1H, d), 7. 03 (1H, m),
 7. 19 (2H, d), 7. 31 (2H, d),
 7. 5-7. 6 (6H, m), 8. 21 (2H, d),
 25 10. 41 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 551 ($M^+ + 1$)

実施例 14-B

実施例 6-B (1) と同様にして 5-[4-[2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] -2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, 2-(アミノメチル)ピリジン 73 μ l より, 2-(4-ニトロフェニル)-4' -[5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 220 mg を得た。

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1. 77 (1H, b), 2. 00 (1H, b),
 3. 02 (2H, b), 3. 59 (1H, b),
 3. 90 (1H, d), 4. 08 (1H, d),
 4. 4-4. 6 (3H, m), 6. 55 (2H, b),
 6. 91 (1H, d), 7. 03 (1H, b),
 7. 2-7. 7 (12H, m), 8. 20 (2H, d),
 8. 46 (1H, d), 8. 62 (1H, b),
 10. 39 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 641 ($M^+ + 1$)

20 実施例 15-B

実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル] -2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, 1-メチルピペラジン 79 μ l より, 4' -[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イ

ル] カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド
310mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1, , T M S 内部標準)

δ : 1. 94 (1H, b), 2. 04 (1H, b),
 5 2. 29 (3H, s), 2. 3 - 2. 4 (4H, m),
 3. 10 (1H, b), 3. 19 (1H, b),
 3. 50 (2H, m), 3. 65 (1H, b),
 3. 78 (1H, b), 3. 99 (1H, d),
 4. 14 (1H, d), 4. 61 (1H, b),
 10 6. 5 - 6. 6 (2H, m), 6. 79 (1H, d),
 7. 0 - 7. 8 (11H, m), 8. 21 (2H, d)

質量スペクトル (F A B) 633 (M⁺ + 1)

実施例 16-B

4' - [[5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3, 4,
 15 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]
 カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド 220
 mg, 10%パラジウム炭素 30mg の酢酸溶液 20ml を, 室温
 下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後, 溶媒を留去した。
 残留物に, 1N水酸化ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムで抽
 20 出した。クロロホルムを水洗, 鮫和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物を濾取, 酢酸エチル洗し,
 2 - (4-アミノフェニル) - 4' - [[5 - (N-メチルカルバ
 モイルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5 -
 ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 160
 25 mgを得た。

融点 130 - 140°C

元素分析値 (C₃₂H₃₁N₅O₃・3/2 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.55	6.11	12.49
実験値	68.95	5.90	12.15

5 核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

δ : 1.83 (1H, b), 2.05 (1H, b),
 2.81 (3H, s), 2.89 (1H, b),
 3.14 (1H, b), 3.36 (1H, b),
 3.76 (1H, d), 4.05 (1H, d),
 4.70 (1H, b), 6.6-7.5 (15H, m),
 7.84 (1H, d)

実施例 17-B

実施例 16-B と同様にして, 2-(4-ニトロフェニル)-4'-
 -[[5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル]-
 15 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-
 1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 340mg より, 2-(4-
 アミノフェニル)-4'-[[5-[N-(2-ピリジルメチル)
 カルバモイルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,
 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド
 20 110mg を得た。

融点 120-127°C

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1₃, T M S 内部標準)

δ : 1.79 (1H, b), 2.22 (1H, b),
 2.88 (1H, b), 3.15 (1H, b),
 25 3.42 (1H, b), 3.82 (1H, d),
 4.16 (1H, d), 4.53 (1H, d),

4. 68 (1H, d), 4.78 (1H, b),
 6.6-7.6 (17H, m), 7.57 (1H, d),
 7.81 (1H, d), 8.58 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 611 (M⁺ + 1)

5 実施例 18-B

実施例 16-B と同様にして, 4' - [[5 - [(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル)ベンズアニリド 300 mg より, 2 - (4-アミノフェニル) - 4' - [[5 - [(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 210 mg を得た。上の化合物をメタノールに溶解し, シュウ酸一当量を加えた後, 溶媒を留去した。残留物をメタノールから再結晶し, 2 - (4-アミノフェニル) - 4' - [[5 - [(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド - シュウ酸塩 190 mg を得た。

融点 180-185°C

20 元素分析値 (C₃₆H₃₈N₆O₃ · C₂H₂O₄ · 3/2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	63.41	6.02	11.68
実験値	63.18	5.89	11.81

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

25 δ : 1.91 (1H, b), 2.04 (1H, b),
 2.29 (3H, s), 2.3-2.4 (4H, m),

110

3. 07 (1H, b), 3. 19 (1H, b),
 3. 48 (1H, m), 3. 69 (1H, b),
 3. 81 (1H, b), 3. 99 (1H, d),
 4. 10 (1H, d), 4. 61 (1H, b),
 5 6. 6-7. 5 (15H, m), 7. 82 (1H, d)

実施例 19-B

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 250mg, 2-フェニル安息香酸 170mg より、2-フェニル-4'-(5-(2-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 260mg を得た。

融点 220-223°C

15 元素分析値 (C₃₅H₃₀N₄O₂ · 1/2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76.76	5.71	10.23
実験値	76.83	5.68	10.05

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

20 δ: 1. 85 (1H, b), 2. 05 (1H, b),
 2. 94 (1H, b), 3. 14 (1H, b),
 3. 45 (1H, b), 4. 46 (1H, d),
 4. 68 (2H, b), 6. 6-7. 9 (20H, m),
 8. 59 (1H, d)

25 実施例 20-B

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-

1 1 1

– (3–ピリジルメチル) – 2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1H
 – 1, 5–ベンゾジアゼピン 300 mg, 2–フェニル安息香酸
 200 mg より, 2–フェニル–4' – [[5 – (3–ピリジルメ
 チル) – 2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1H – 1, 5–ベンゾジ
 5 アゼピン–1–イル] カルボニル] ベンズアニリド 370 mg を得
 た。

融点 180–182 °C

元素分析値 (C₃₅H₃₀N₄O₂ · 1/5 H₂O として)

		C (%)	H (%)	N (%)
10	計算値	77.53	5.65	10.33
	実験値	77.58	5.62	10.28

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.78 (1H, b), 1.96 (1H, b),
 2.80 (1H, b), 3.10 (1H, b),
 15 3.33 (1H, b), 4.27 (1H, d),
 4.55 (1H, d), 4.64 (1H, b),
 6.6–7.5 (17H, m), 7.80 (2H, dd),
 8.59 (2H, d)

実施例 21–B

20 実施例 1–B と同様にして, 1 – (4–アミノベンゾイル) – 5
 – (4–ピリジルメチル) – 2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1H
 – 1, 5–ベンゾジアゼピン 150 mg, 2–フェニル安息香酸 90
 mg より, 2–フェニル–4' – [[5 – (4–ピリジルメチル)
 – 2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1H – 1, 5–ベンゾジアゼビ
 25 ン–1–イル] カルボニル] ベンズアニリド 110 mg を得た。上
 の化合物 100 mg とシュウ酸 15 mg をメタノールに溶解し, 溶

112

媒を留去した後、メタノール／アセトニトリルから再結晶し、2-フェニル-4' - [[5 - (4-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1 - イル]カルボニル]ベンズアニリドーシュウ酸塩100mgを得た。

5 融点 130-135°C

元素分析値 (C₃₆H₃₀N₄O₂ · C₂H₂O₄ · 3/2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	67.78	5.38	8.54
実験値	67.76	5.06	8.65

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.75 (1H, b), 1.92 (1H, b),
 2.85 (1H, b), 3.03 (1H, b),
 3.39 (1H, b), 4.36 (1H, d),
 4.56 (1H, b), 4.63 (1H, d),
 6.64 (2H, s), 7.0-7.6 (17H, m),
 8.55 (2H, d)

実施例22-B

実施例1-Bと同様にして、5-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル1.77g, 2-フェニル安息香酸1.09gより、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル1.82gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

25 δ : 1.31 (3H, t), 1.94 (1H, b),
 2.08 (1H, b), 3.15 (2H, b),

113

3. 63 (1H, b), 3. 98 (1H, d),
 4. 09 (1H, b), 4. 25 (2H, q),
 4. 67 (1H, b), 6. 54 (2H, b),
 6. 72 (1H, d), 6. 9-7. 6 (13H, m),
 5 7. 81 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 534 ($M^+ + 1$)

実施例 23-B

実施例 4-B と同様にして, 5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-10 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 300mg より, 4' - [[5-(N-メチルカルバモイルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 200mg を得た。

融点 160-165°C

15 元素分析値 ($C_{33}H_{30}N_4O_3 \cdot 3/2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	70.44	6.10	10.27
実験値	70.47	6.06	10.76

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 84 (1H, b), 2. 08 (1H, b),
 2. 81 (3H, s), 2. 89 (1H, b),
 3. 13 (1H, b), 3. 35 (1H, b),
 3. 74 (1H, d), 4. 04 (1H, d),
 4. 69 (1H, b), 6. 6-7. 6 (16H, m),
 25 7. 85 (1H, d)

実施例 24-B

実施例 5-B と同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 2.0 g より、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 1.21 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.79 (1H, b), 1.96 (1H, b),
 3.04 (2H, b), 3.57 (1H, b),
 10 4.00 (1H, d), 4.14 (1H, d),
 4.67 (1H, b), 6.54 (2H, s),
 6.78 (1H, d), 7.0-7.6 (14H, m),
 10.26 (1H, s), 12.68 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 506 (M⁺ + 1)

実施例 25-B

実施例 6-B と同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 30.0 mg, 1-メチルピペラジン 71 mg より、4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 28.0 g を得た。上の化合物 250 mg とシュウ酸一当量をメタノールに溶解し、溶媒を留去した後、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶し、4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]

カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド-シュウ酸塩 200 mg
を得た。

融点 162 - 164 °C

元素分析値 (C₃₆H₃₇N₅O₃ · C₂H₂O₄ · 3/2H₂Oとして)

5	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	64.76	6.01	9.94
実験値	64.69	5.87	9.68

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.83 (1H, b), 1.95 (1H, b),	10
2.06 (3H, s), 2.89 (5H, m),	
3.08 (1H, b), 3.5 - 3.8 (5H, m),	
4.19 (1H, d), 4.34 (1H, d),	
4.76 (1H, b), 6.53 (2H, d),	
6.76 (1H, d), 7.0 - 7.6 (14H, m),	
10.29 (1H, s)	15

実施例 26-B

実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, (2-アミノメチル)ピリジン 77 mg より, 4'-[[5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 340 g を得た。

融点 204 - 207 °C

25 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.81 (1H, b), 2.00 (1H, b),

116

3. 02 (2 H, b), 3. 56 (1 H, b),
 3. 92 (1 H, d), 4. 09 (1 H, d),
 4. 4-4. 6 (3 H, m), 6. 57 (2 H, s),
 6. 98 (1 H, d), 7. 0-7. 8 (16 H, m),
 5 8. 47 (1 H, d), 8. 63 (1 H, b),
 10. 24 (1 H, s)

質量スペクトル (FAB) 596 (M⁺ + 1)

実施例 27-B

実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, ジメチルアミン塩酸塩 100 mg より, 4'-[[5-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 140 mg を得た。

融点 > 230 °C

元素分析値 (C₂₃H₂₂N₄O₃ · 1/2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73. 18	6. 14	10. 34
20 実験値	73. 28	6. 20	9. 96

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 83 (1 H, b), 1. 94 (1 H, b),
 2. 86 (3 H, s), 3. 04 (3 H, s),
 3. 09 (1 H, b), 3. 58 (2 H, m),
 25 4. 12 (1 H, d), 4. 25 (1 H, d),
 4. 46 (1 H, b), 6. 52 (2 H, d),

6. 73 (1H, d),

7. 0-7. 6 (14H, m), 10. 26 (1H, s)

実施例 28-B

実施例 6-B と同様にして, 5-[4-[2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300mg, N, N-ジメチルエチレンジアミン 77μl より, 4'-[[5-[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 260mg を得た。上の化合物 250mg とシュウ酸一当量をメタノールに溶解し, 溶媒を留去した後, エタノールから再結晶し, 4'-[[5-[N-(ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド-シュウ酸塩 240mg を得た。

融点 225-227°C

元素分析値 (C₃₅H₃₇N₅O₃·C₂H₂O₄·1/2H₂Oとして)

		C (%)	H (%)	N (%)
20	計算値	64.99	6.04	10.24
	実験値	65.09	5.86	10.44

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 1. 82 (1H, b), 1. 98 (1H, b),
 2. 50 (6H, s), 3. 00 (4H, b),
 3. 41 (2H, b), 3. 54 (1H, b),
 3. 85 (1H, d), 4. 00 (1H, d),

118

4. 51 (1H, b), 6. 55 (2H, b),
 6. 84 (1H, d), 7. 0-7. 6 (14H, m),
 8. 16 (1H, b), 10. 28 (1H, s)

実施例 29-B

5 実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300mg, 4-ジメチルアミノピペリジン 91mg より, 4'-[[5-[(4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 160mg を得た。

融点 212-215°C

元素分析値 (C₃₈H₄₁N₅O₃ · H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
15 計算値	72. 01	6. 84	11. 05
実験値	72. 09	6. 59	10. 99

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

δ : 1. 44 (2H, m), 1. 75 (1H, m),
 1. 87 (2H, m), 2. 05 (1H, m),
 2. 25 (2H, s), 2. 28 (3H, s),
 2. 31 (1H, m), 2. 5-2. 7 (1H, m),
 2. 9-3. 3 (3H, m), 3. 49 (1H, m),
 3. 9-7. 2 (3H, m), 4. 61 (2H, m),
 6. 5-7. 6 (16H, m), 7. 84 (1H, d)

実施例 30-B

2-フェニル安息香酸 380mg のジクロロメタン溶液 10ml

に、N, N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた後、氷冷下、オキザリルクロライド0.26m1を滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン10m1を加え、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン550mg、トリエチルアミン0.21m1のジクロロメタン溶液15m1に氷冷下で滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後アルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール=20/1で溶出される画分より、2-フェニル-4'-[[5-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド640mgを得た。上の化合物820mgをクロロホルムに溶かし、4N塩酸/酢酸エチル溶液1m1を加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し、二塩酸塩440mgを得た。

融点148-155°C

元素分析値 (C₂₀H₂₀N₄O₂ · 2HCl · 2H₂Oとして)

20	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
計算値	64.31	6.48	8.57	10.85
実験値	64.40	6.36	8.64	10.99

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.69 (1H, b), 1.84 (2H, b),
 25 1.99 (3H, b), 2.79 (1H, b),
 3.07 (3H, b), 3.4-3.7 (6H, m),

120

3. 77 (1H, b), 4. 43 (1H, b),
 6. 67 (2H, d), 7. 03 (2H, d),
 7. 14 (1H, m), 7. 3-7. 7 (11H, m),
 10. 31 (1H, s)

5 実施例 31-B

実施例 30-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(2-ピペリジノエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 570mg, 2-フェニル安息香酸 380mg より、2-フェニル-4'-(5-(2-ピペリジノエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド-塩酸塩 450mg を得た。

融点 195-200°C

元素分析値 (C₃₆H₃₈N₄O₂·HCl·2H₂Oとして)

15	C (%)	H (%)	N (%)	C 1 (%)
計算値	68.50	6.87	8.88	5.62
実験値	68.31	6.43	9.00	5.72

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 1. 33 (1H, b), 1. 6-1. 7 (6H, m),
 20 1. 95 (1H, b), 2. 76 (1H, b),
 2. 97 (3H, b), 3. 30 (2H, m),
 3. 47 (3H, b), 3. 64 (1H, b),
 3. 84 (1H, b), 4. 42 (1H, b),
 6. 67 (2H, d), 7. 02 (2H, d),
 7. 14 (1H, m), 7. 3-7. 7 (11H, m),
 25 10. 31 (1H, s)

121

実施例 32-B

実施例 30-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(3-ピペリジノプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 550 mg, 2-フェニル安息香酸 330 mg より、2-フェニル-4'-(5-(3-ピペリジノプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド二塩酸塩 520 mg を得た。

融点 145-152°C

元素分析値 (C₁₈H₂₄N₂O₂ · 2HCl · 3H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
計算値	63.51	6.91	8.01	10.13
実験値	63.87	6.37	8.13	9.80

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.36 (1H, b), 1.6-1.7 (6H, m),
 2.05 (3H, m), 2.81 (3H, m),
 3.0-3.2 (4H, m), 3.35 (2H, d),
 3.45 (2H, b), 4.43 (1H, b),
 6.63 (2H, b), 7.02 (3H, m),
 7.14 (1H, m), 7.3-7.7 (11H, m),
 10.33 (1H, s)

実施例 33-B

2-フェニル安息香酸 295 mg のジクロロメタン溶液 10 ml に、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、氷冷下、オキザリルクロライド 0.21 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン 10 ml を加え、1-(4-

アミノベンゾイル) - 5 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 470 mg, トリエチルアミン 0.17 ml のジクロロメタン溶液 1.5 ml に氷冷下で滴下し, 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後アルカリ性とし, ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗, 鮑和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム / メタノール = 20 / 1 で溶出される画分より, 4' - [[5 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 460 mg を得た。上の化合物 440 mg をクロロホルムに溶かし, 4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液 1 ml を加えた後, 溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し, 二塩酸塩 380 mg を得た。

15 ○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル (C D C 13, T M S 内部標準)

δ : 1. 82 (1H, b), 2. 02 (1H, b),
 2. 29 (3H, s), 2. 4 - 2. 7 (12H, m),
 2. 88 (1H, b), 3. 14 (1H, b),
 3. 27 (1H, m), 3. 51 (2H, m),
 4. 58 (1H, b), 6. 54 (2H, m),
 6. 80 (1H, s), 6. 88 (2H, d),
 6. 94 (1H, d), 7. 10 (3H, m),
 7. 3 - 7. 7 (7H, m), 7. 85 (1H, d)

25 質量スペクトル (F A B) 574 (M⁺ + 1)

○二塩酸塩 (化学構造式は後記表に記載する。)

123

融点 202-210°C

元素分析値 (C₃₆H₃₉N₆O₂ · 2HCl · 3H₂Oとして)

C (%) H (%) N (%) Cl (%)

計算値 61.71 6.76 9.99 10.12

5 実験値 61.50 6.21 9.98 10.27

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.70 (1H, b), 1.95 (1H, b),
 2.80 (3H, s), 3.2-3.9 (14H, m),
 4.44 (1H, b), 6.66 (2H, m),
 10 7.03 (2H, m), 7.13 (2H, m),
 7.3-7.7 (11H, m)

実施例 34-B

実施例 30-B と同様にして, 1-(4-アミノベンゾイル)-
 5-[2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,
 15 4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 380mg,
 2-フェニル安息香酸 210mg より, 4' - [[5-[2-(4-
 -ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラ
 ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]
 -2-フェニルベンズアニリドニ塩酸塩 250mg を得た。

20 融点 172-180°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.70 (1H, b), 1.9-2.3 (6H, m),
 2.69 (6H, s), 3.06 (3H, b),
 3.35 (3H, b), 3.50 (2H, b),
 25 3.71 (1H, b), 3.84 (2H, m),
 4.44 (1H, b), 6.66 (2H, m),

124

7. 03 (2H, m), 7. 15 (2H, m),
7. 3 - 7. 7 (11H, m), 10. 33 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 602 ($M^+ + 1$)

実施例 35-B

5 実施例 30-B と同様にして, 1-(4-アミノベンゾイル)-
5-[2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 600 mg, 2
-フェニル安息香酸 310 mg より, 2-フェニル-4' - [[5
- [2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2, 3, 4, 5
10 -テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カ
ルボニル] ベンズアニリド二塩酸塩 610 mg を得た。

融点 206 - 212 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1. 38 (1H, b), 1. 7 - 2. 0 (7H, m),
15 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 7 - 3. 0 (3H, m),
3. 07 (3H, b), 3. 33 (5H, m),
3. 47 (2H, b), 3. 70 (1H, b),
3. 84 (2H, b), 4. 44 (1H, b),
6. 66 (2H, m), 7. 03 (2H, m),
20 7. 15 (2H, m), 7. 3 - 7. 7 (11H, m),
10. 34 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 642 ($M^+ + 1$)

実施例 36-B

参考例 44-B と同様にして, 1-(2-ジメチルアミノエチル)
25 -5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 510 mg より, 1-(4-ア

ミノベンゾイル) - 5 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 550 mg を得た。更に、実施例 30 - B と同様にして、上の化合物 550 mg, 2 - フェニル安息香酸 390 mg より、4' - [[5 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド - 塩酸塩 410 mg を得た。

融点 153 - 156 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

10 δ : 1. 68 (1 H, b), 1. 96 (1 H, b),
2. 81 (6 H, s), 3. 01 (1 H, b),
3. 33 (2 H, b), 3. 55 (4 H, m),
3. 77 (1 H, b), 4. 42 (1 H, b),
6. 64 - 7. 56 (18 H, m)

15 質量スペクトル (FAB) 519 (M⁺ + 1)

実施例 37 - B

参考例 44 - B と同様にして、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 850 mg より、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 490 mg を得た。更に、実施例 30 - B と同様にして、上の化合物 490 mg, 2 - フェニル安息香酸 400 mg より、4' - [[5 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド - 塩酸塩 760 mg を得た。

126

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 16 - 1. 23 (6H, m), 1. 69 (1H, b),
 1. 99 (1H, b), 2. 79 (1H, b),
 3. 02 (1H, b), 3. 19 - 3. 25 (6H, m),
 5 3. 49 (2H, b), 3. 83 (2H, b),
 4. 41 (1H, b), 6. 65 - 7. 58 (18H, m)

質量スペクトル (FAB) 547 (M⁺ + 1)

実施例 38-B

参考例 44-B と同様にして, 1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 590mg より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 500mg を得た。更に、上の化合物 500mg, 2-フェニル安息香酸 370mg より, 4'-[[5-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド一塩酸塩 570mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 24 - 1. 37 (12H, m), 1. 70 (1H, b),
 1. 99 (1H, b), 2. 82 (1H, b),
 3. 01 (1H, b), 3. 19 (1H, b),
 3. 58 (2H, m), 3. 80 (4H, b),
 4. 43 (1H, b), 6. 68 - 6. 72 (2H, m),
 25 7. 03 - 7. 58 (16H, m)

質量スペクトル (FAB) 574 (M⁺ + 1)

実施例 39-B

4' - [[5 - (2 - クロロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 350 mg をアセトニトリル 2 ml に溶解し, 1 - メチルホモピペラジン 2 ml を加え, 4 時間加熱還流した。反応液を留去した後, 水を加え, 生じた沈殿を濾取, 水洗した。得られた沈殿をクロロホルムに溶解, 鮎和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム / メタノール / アンモニア水 = 10 / 1 / 0.1 で溶出される画分より, 4' - [[5 - [2 - (4 - メチルヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 300 mg を得た。上の化合物 280 mg をクロロホルムに溶かし, 4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液 0.5 ml を加えた後, 溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し, 二塩酸塩 280 mg を得た。

○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル (CDCls, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 83 (3H, m), 2. 02 (1H, b),
 2. 37 (3H, s), 2. 64 (4H, m),
 2. 7 - 2. 9 (7H, m), 3. 14 (1H, b),
 3. 23 (1H, m), 3. 50 (2H, m),
 4. 59 (1H, b), 6. 55 (2H, m),
 6. 7 - 6. 9 (4H, m), 7. 09 (3H, m),
 7. 3 - 7. 7 (7H, m), 7. 85 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 588 (M⁺ + 1)

○二塩酸塩 (化学構造式は後記表に記載する。)

融点 177 - 183 °C

元素分析値 (C₃₇H₄₁N₆O₂・2HCl・2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	63.79	6.80	10.05	10.18
実験値	63.53	6.78	10.06	10.48

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ :	1.70 (1H, b),	1.95 (1H, b),
10	2.19 (2H, b),	2.78 (3H, s),
	3.01 (1H, b),	3.4 - 3.5 (10H, m),
	3.78 (4H, b),	4.45 (1H, b),
	6.66 (2H, d),	7.03 (2H, d),
	7.14 (1H, s),	7.3 - 7.7 (11H, m),
15	10.32 (1H, s)	

実施例 40-B

5 - [4 - [(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 504 mg, 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 160 mg, 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 230 mg のテトラヒドロフラン溶液 50 ml に 1 - メチルホモピペラジン 140 mg を加え, 室温下で 18 時間攪拌した。反応液を留去し, 残留物をクロロホルムで抽出した。クロロホルムを飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 酢酸エチルから結晶化し, 4' - [5 - [(4 - メチルヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) カルボニルメチル]

－2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼビン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 550 mgを得た。上の化合物 530 mgをクロロホルムに溶かし, 4N 塩酸/酢酸エチル溶液 1 mlを加えた後, 溶媒を留去した。残留物 5 をエタノールから再結晶し, 一塩酸塩 330 mgを得た。

○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 92 (3H, m), 2. 04 (1H, b),
 2. 38 (3H, s), 2. 65 (4H, m),
 10 3. 15 (2H, m), 3. 5-3. 9 (5H, m),
 4. 00 (1H, d), 4. 14 (1H, d),
 4. 61 (1H, b), 6. 57 (2H, m),
 6. 78 (1H, d), 6. 89 (3H, m),
 7. 09 (3H, m), 7. 3-7. 6 (7H, m),
 15 7. 84 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 602 (M⁺ + 1)

○一塩酸塩

融点 170-176°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 83 (1H, b), 2. 05 (2H, b),
 2. 77 (3H, s), 3. 0-3. 7 (9H, m),
 4. 0-4. 6 (4H, b), 6. 53 (2H, s),
 6. 77 (1H, d), 7. 03 (1H, m),
 7. 14 (2H, m), 7. 2-7. 6 (11H, m),
 25 10. 29 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 602 (M⁺ + 1)

実施例 4 1 - B

実施例 4 0 - B と同様にして、5 - [4 - [(2 - ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 300 mg, N, N, 5 N' - トリメチルエチレンジアミン 90 μ l より、4' - [[5 - [[N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - メチルカルバモイル] メチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 290 mg を得た。上の化合物 270 mg とシュウ酸一当量をメタノールに溶解し、溶媒を留去した後、アセトニトリルから再結晶し、一シュウ酸塩 190 mg を得た。

融点 170 - 180 °C

元素分析値 (C₃₈H₃₉N₆O₃ · C₂H₂O₄ · 2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
15 計算値	63.76	6.34	9.78
実験値	63.44	6.09	9.64

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ :	1.84 (1H, b), 1.95 (1H, b),
	2.77 (6H, s), 3.04 (4H, b),
20	3.18 (1H, b), 3.64 (1H, b),
	4.13 (1H, d), 4.29 (1H, d),
	4.48 (1H, b), 6.52 (2H, s),
	6.75 (1H, d), 7.00 (1H, m),
	7.15 (2H, d), 7.3 - 7.6 (11H, m),
25	10.30 (1H, s)

実施例 4 2 - B

2-フェニル安息香酸 4. 35 g のジクロロメタン溶液 50 ml に、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、氷冷下、オキザリルクロライド 3. 2 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン 30 ml を加え、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラドヒロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 6. 56 g, トリエチルアミン 2. 55 ml のジクロロメタン溶液 200 ml に氷冷下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルより結晶化させる事により、2-フェニル-4'-(5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 8. 86 g を得た。上の化合物 7. 86 g をクロロホルムに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 5 ml を加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノール/酢酸エチルから再結晶し、一塩酸塩 6. 41 g を得た。

融点 170-177°C

元素分析値 (C₂₆H₃₀N₄O₂·HCl·1/2H₂Oとして)

20	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
計算値	71. 97	5. 52	9. 59	6. 07
実験値	72. 22	5. 38	9. 65	6. 18

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

25 δ : 1. 72 (1H, b), 1. 89 (1H, b),
2. 85 (1H, b), 3. 02 (1H, b),
3. 38 (1H, b), 4. 48 (2H, m),

132

4. 78 (1H, d), 6. 67 (2H, m),
 6. 97 (2H, d), 7. 1-7. 6 (13H, m),
 7. 96 (1H, dd), 8. 50 (1H, d),
 8. 80 (1H, d), 8. 94 (1H, s),
 5 10. 29 (1H, s)

実施例 43-B

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-
 -(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラドヒロ-1H
 -1, 5-ベンゾジアゼピン 290mg, 2-(4-メチルフェニ
 ル) 安息香酸 200mg より、2-(4-メチルフェニル)-4'-
 -[[5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒド
 ロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベ
 ンズアニリド 250mg を得た。

融点 223-227°C

15 元素分析値 (C₃₆H₃₂N₄O₂ · 1/2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76. 98	5. 92	9. 97
実験値	76. 91	5. 97	9. 83

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

20 δ : 1. 78 (1H, b), 1. 96 (1H, b),
 2. 35 (3H, s), 2. 80 (1H, b),
 3. 11 (1H, b), 3. 33 (1H, b),
 4. 27 (1H, d), 4. 55 (1H, d),
 4. 64 (1H, b), 6. 66 (2H, m),
 25 7. 0-7. 5 (16H, m), 7. 78 (2H, dd)

実施例 44-B

133

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラドヒロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 290mg, 2-(4-メチルフェニル)安息香酸 200mg より、2-(4-メチルフェニル)-4'-[[5-(4-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 100mg を得た。

融点 > 230°C

元素分析値 (C₂₂H₂₂N₄O₂·1/3H₂Oとして)

10	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	77.40	5.89	10.03
実験値	77.39	5.92	9.79

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

15	δ : 1.83 (1H, b), 2.05 (1H, b), 2.34 (3H, s), 2.84 (1H, b), 3.13 (1H, b), 3.37 (1H, b), 4.29 (1H, d), 4.57 (1H, d), 4.70 (1H, b), 6.66 (2H, m), 6.9-7.5 (15H, m), 7.81 (1H, d), 8.57 (2H, d)
20	

実施例 4-5-B

実施例 4-2-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 290mg, 2-フェニル安息香酸 190mg より、4'-[[5-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2,3,4,

1 3 4

5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 300mgを得た。

融点 > 230°C

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 67 (1H, b), 1. 99 (1H, m),
 2. 90 (1H, m), 3. 12 (1H, m),
 3. 33 (1H, m), 3. 85 (3H, s),
 4. 37 (1H, m), 4. 69 (1H, d),
 10 5. 02 (1H, d), 6. 66-6. 9 (4H, m),
 7. 1-7. 8 (15, m), 10. 31 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 542 (M⁺ + 1)

実施例 4 6-B

実施例 3 9-B と同様にして, 4' - [[5- (2-クロロエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 333mg、イミダゾール 445mg より, 4' - [[5- [2-(1H-1-イミダゾリル) エチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 117mgを得た。

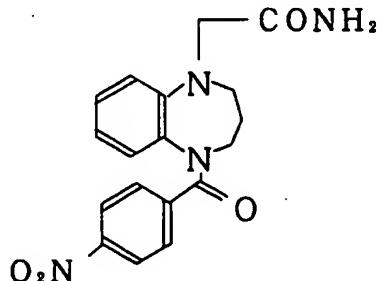
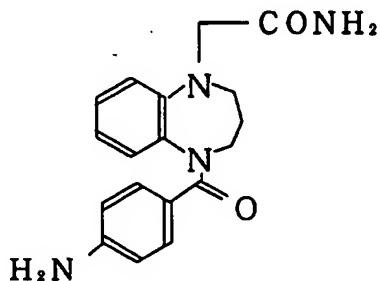
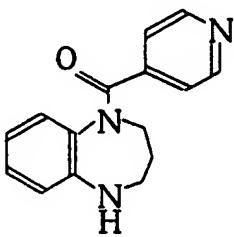
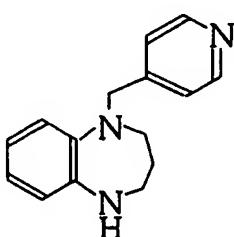
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

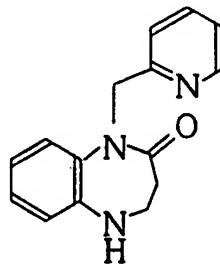
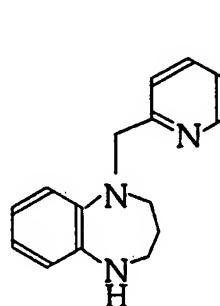
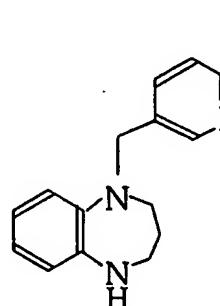
δ : 1. 67 (1H, b), 1. 91 (1H, b),
 2. 73 (1H, b), 2. 97 (1H, b),
 3. 8-3. 9 (3H, m), 4. 4-4. 5 (2H, m),
 25 4. 58 (1H, b), 6. 5-6. 7 (3H, m),
 7. 0-7. 6 (17H, m), 7. 90 (1H, s)

1 3 5

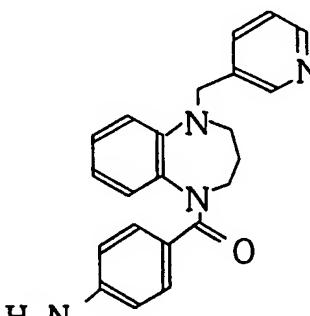
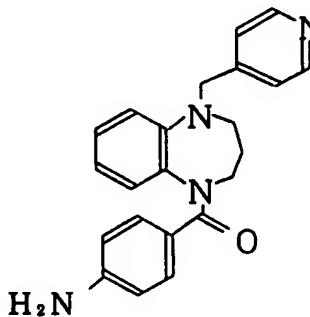
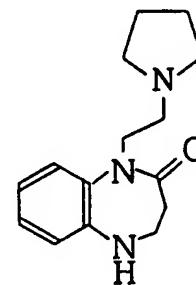
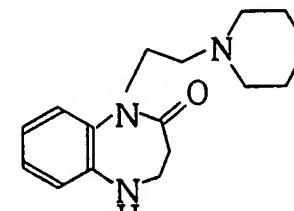
質量スペクトル (FAB) 542 ($M^+ + 1$)

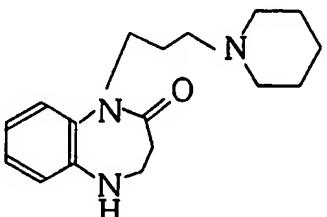
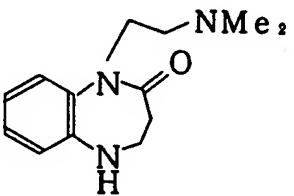
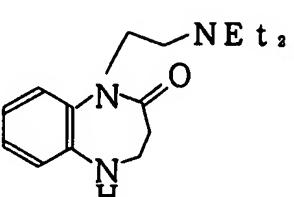
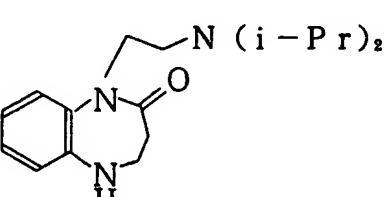
以下、表 6 に上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

参考例 番号	化 学 構 造 式
1-B	
2-B	
3-B	
4-B	

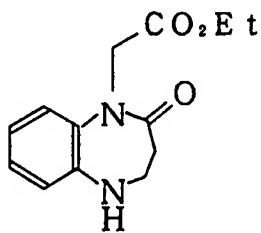
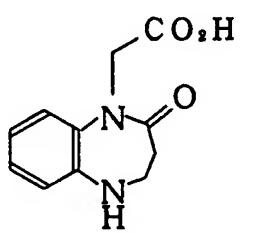
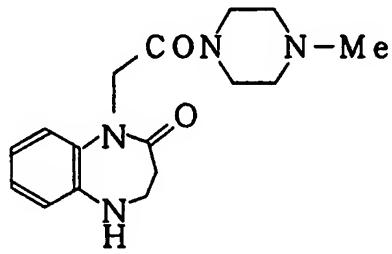
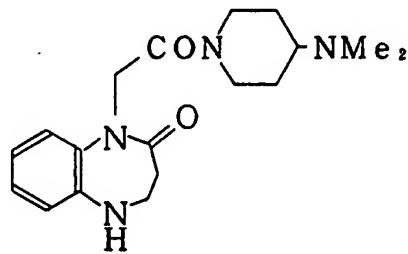
参考例 番号	化 学 構 造 式
5-B	
6-B	
7-B	
8-B	

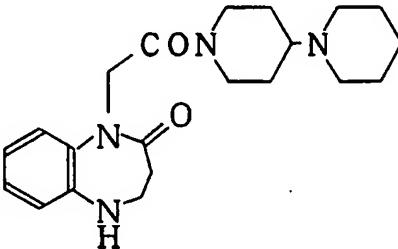
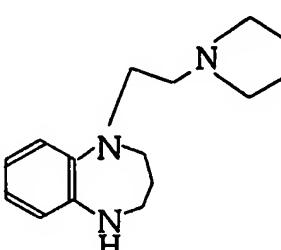
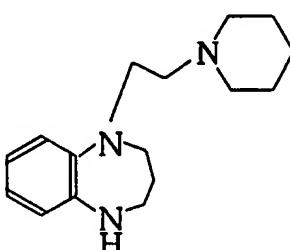
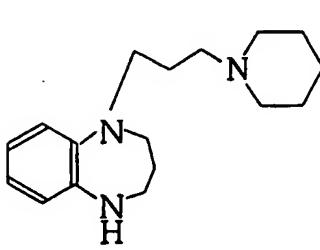
参考例 番号	化 学 構 造 式
9-B	
10-B	
11-B	
12-B	

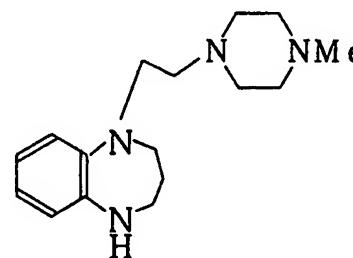
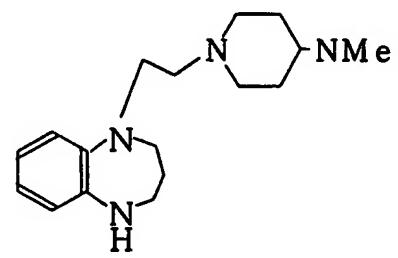
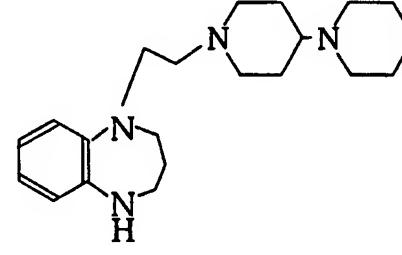
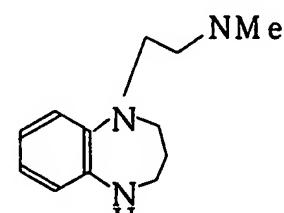
参考例 番号	化 学 構 造 式
13-B	
14-B	
15-B	
16-B	

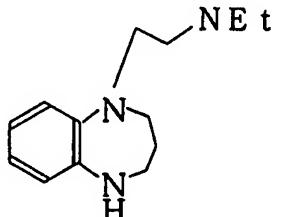
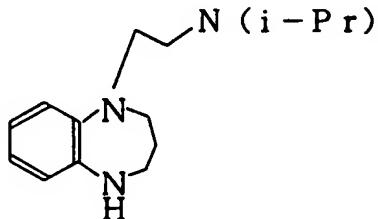
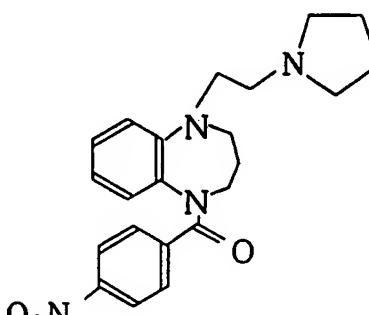
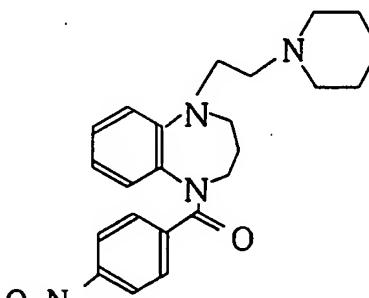
参考例 番号	化 学 構 造 式
17-B	
18-B	
19-B	
20-B	

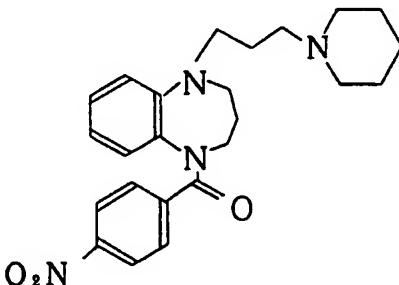
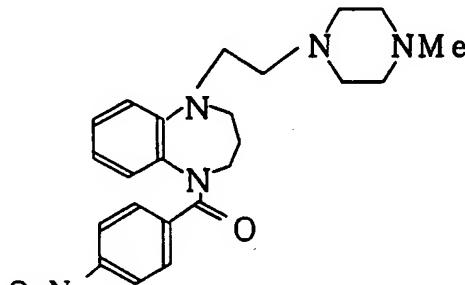
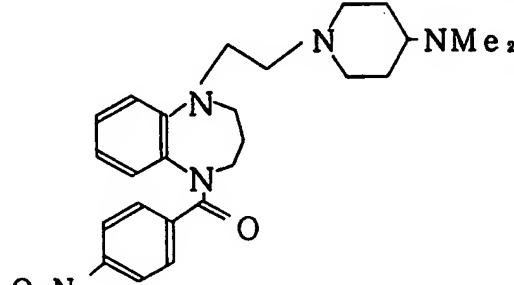
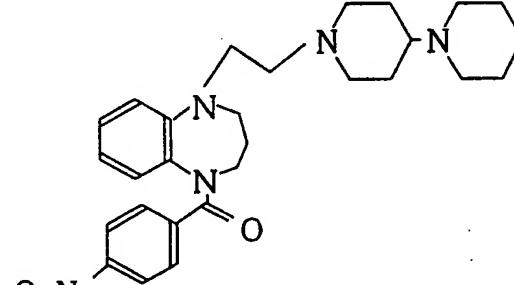
1 4 1

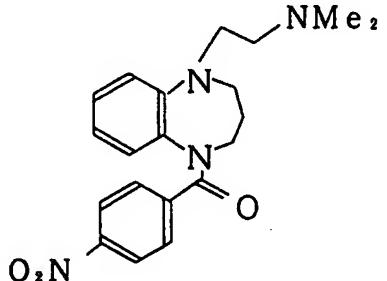
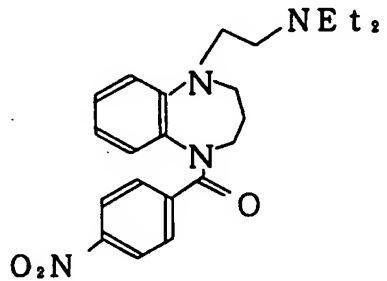
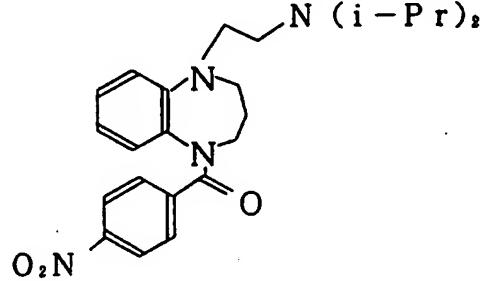
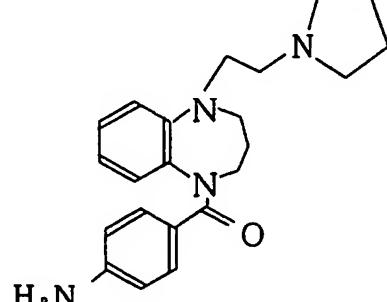
参考例 番号	化 学 構 造 式
21-B	
22-B	
23-B	
24-B	

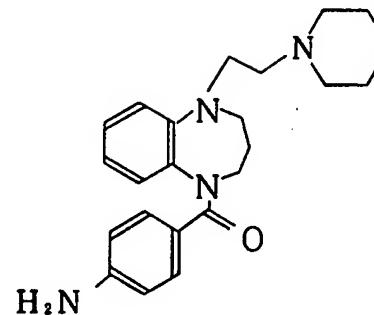
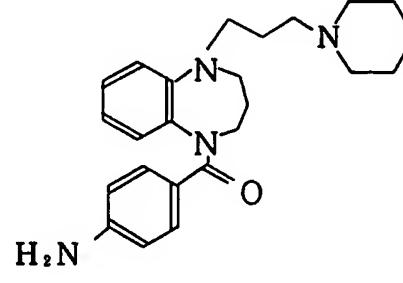
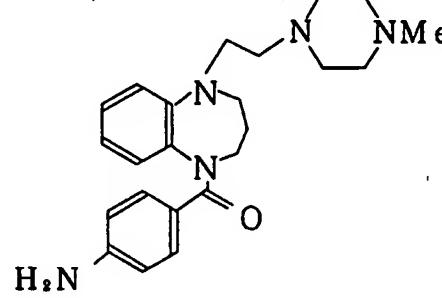
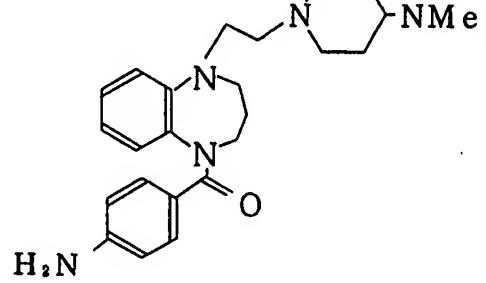
参考例 番号	化 学 構 造 式
25-B	
26-B	
27-B	
28-B	

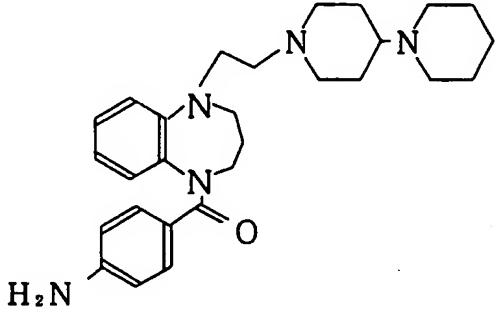
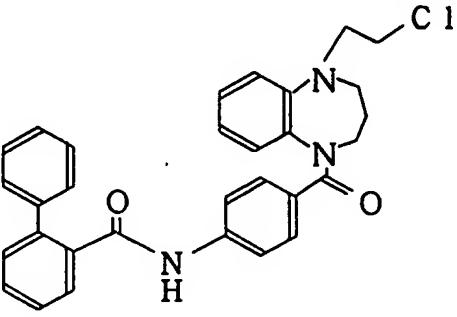
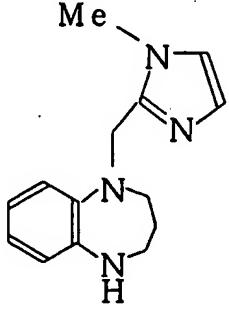
参考例 番号	化 学 構 造 式
29-B	
30-B	
31-B	
32-B	

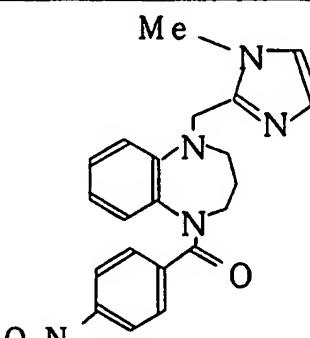
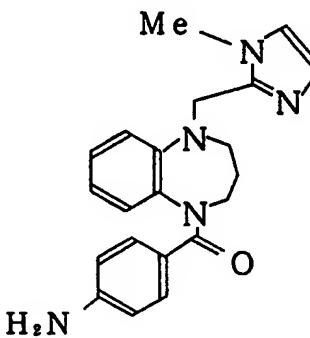
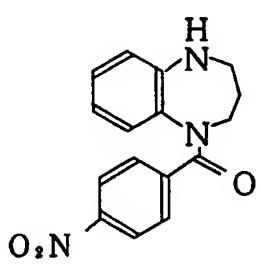
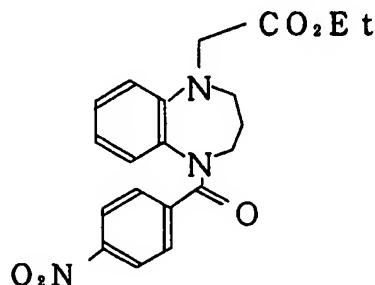
参考例 番号	化 学 構 造 式
33-B	
34-B	
35-B	
36-B	

参考例 番号	化 学 構 造 式
37-B	
38-B	
39-B	
40-B	

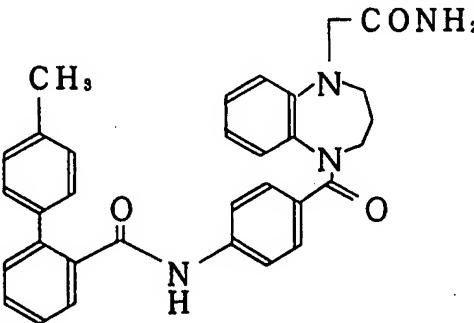
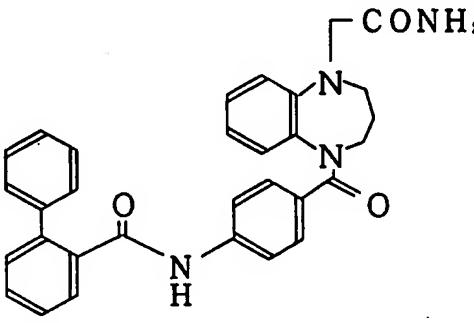
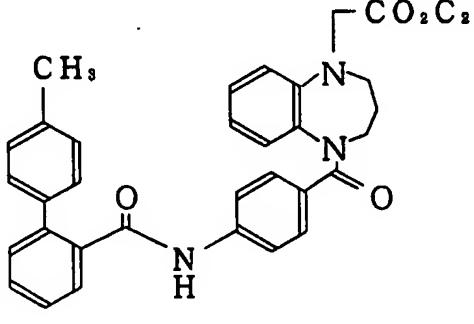
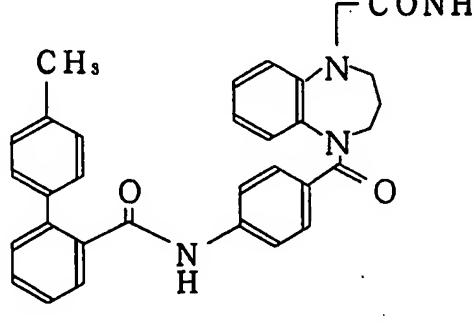
参考例 番号	化 学 構 造 式
41-B	
42-B	
43-B	
44-B	

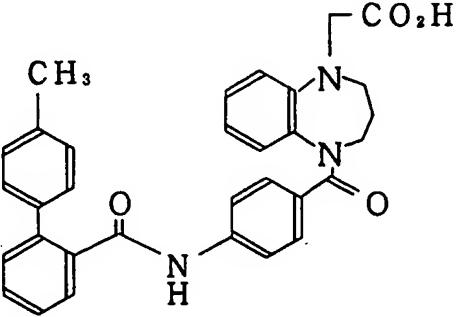
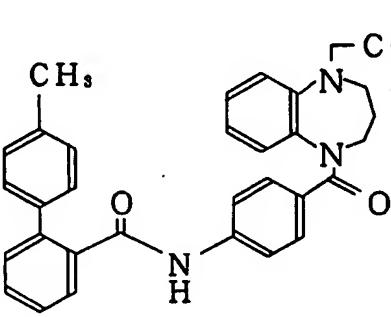
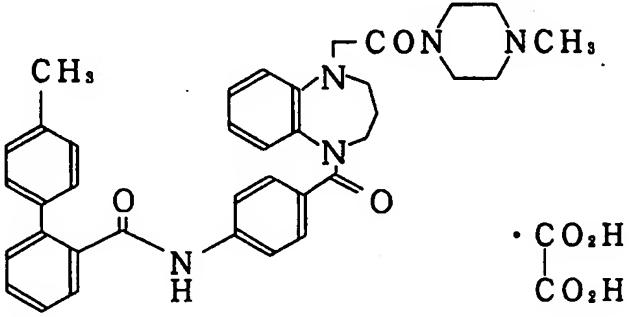
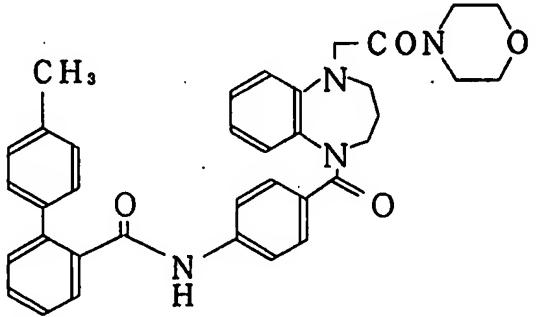
参考例 番号	化 学 構 造 式
45-B	
46-B	
47-B	
48-B	

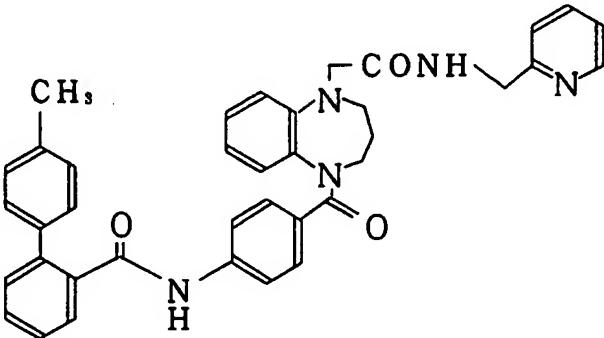
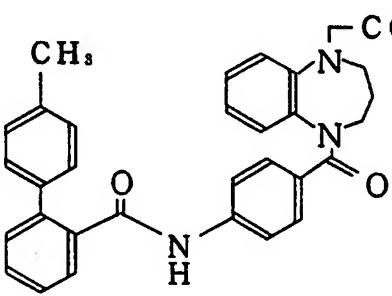
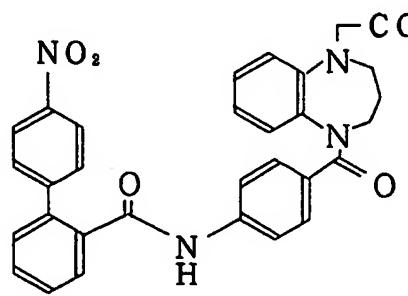
参考例 番号	化 学 構 造 式
49-B	
50-B	
51-B	
52-B	

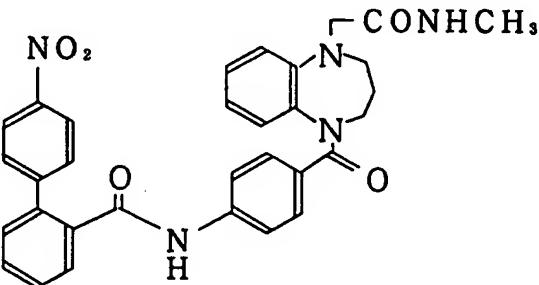
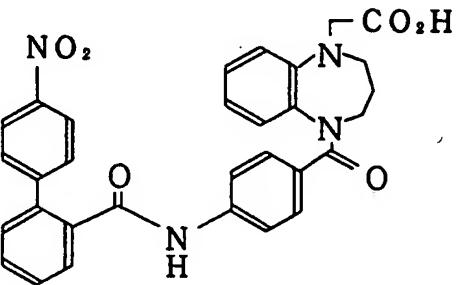
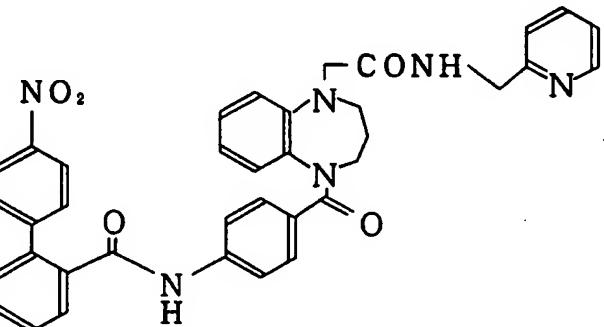
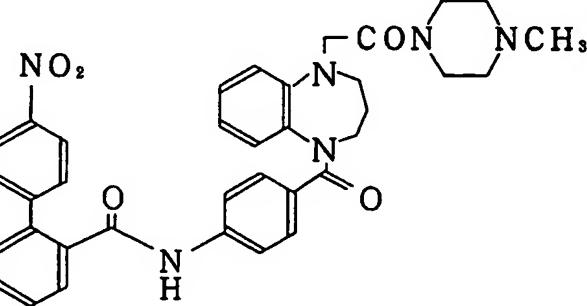
参考例 番号	化 学 構 造 式
53-B	
54-B	
55-B	
56-B	

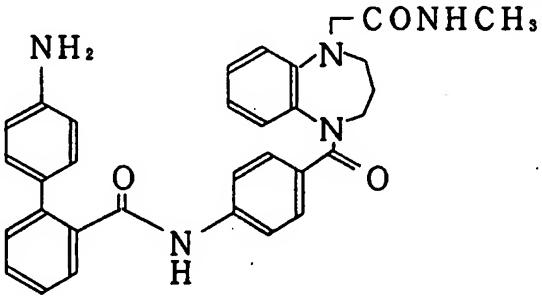
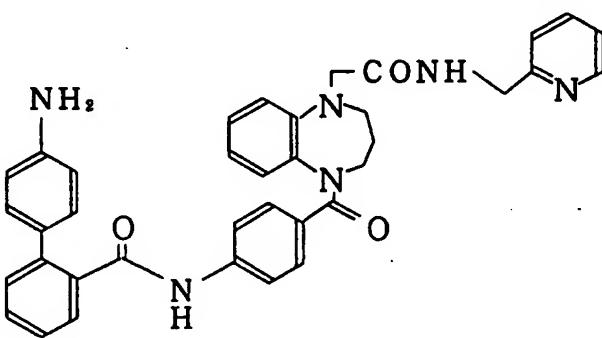
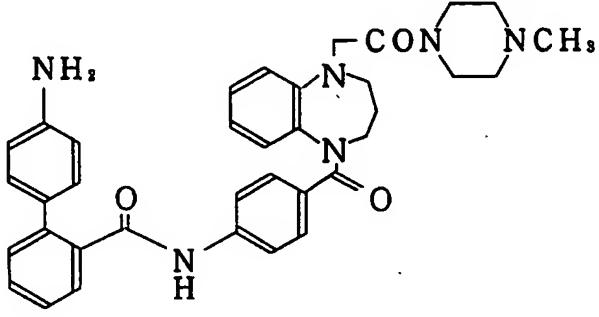
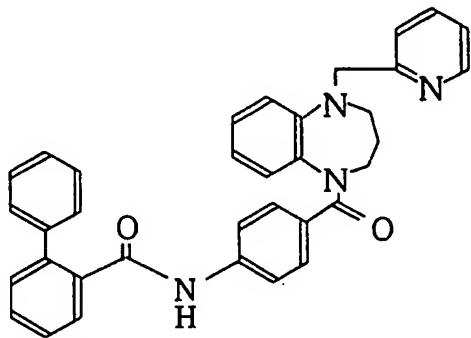
参考例 番号	化 学 構 造 式
57-B	
58-B	
59-B	

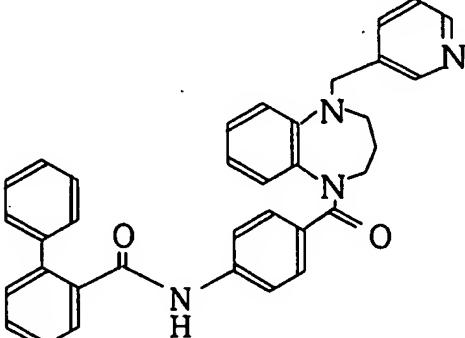
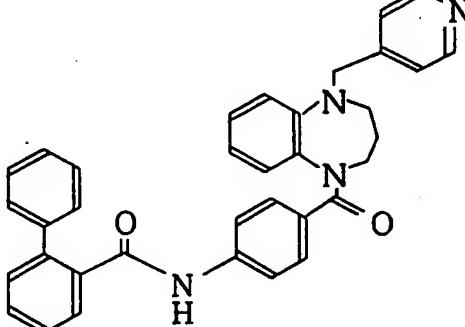
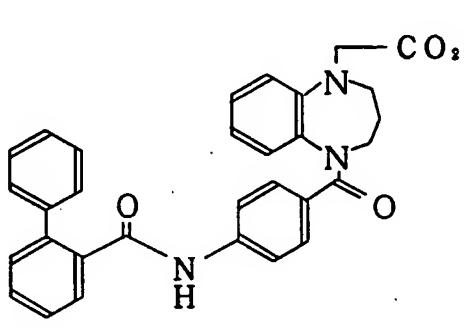
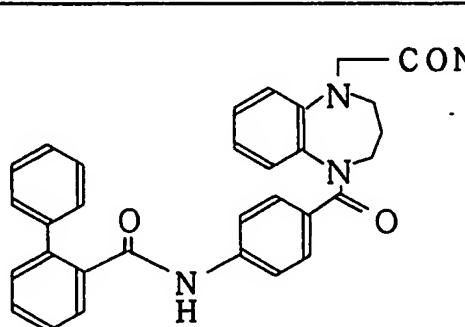
実施例 番号	化 学 構 造 式
1-B	
2-B	
3-B	
4-B	

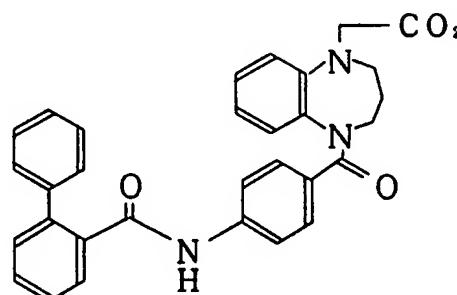
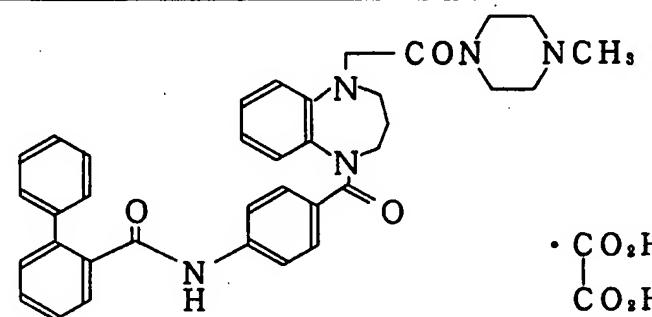
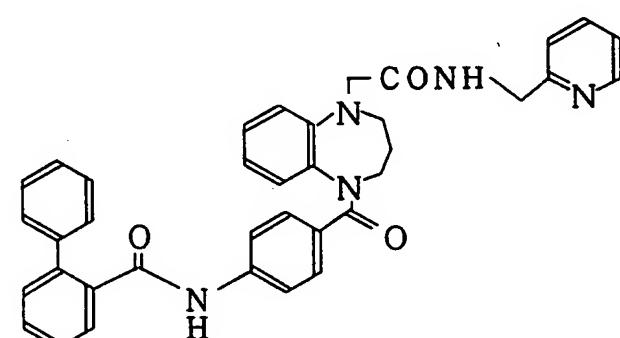
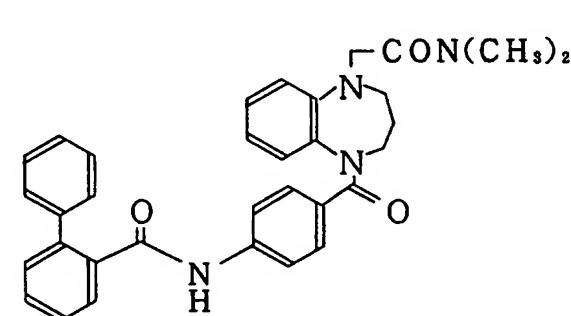
実施例 番号	化 学 構 造 式
5-B	
6-B (1)	
6-B (2)	
7-B	

実施例 番号	化 学 構 造 式
8-B	
9-B	
10-B	
11-B	

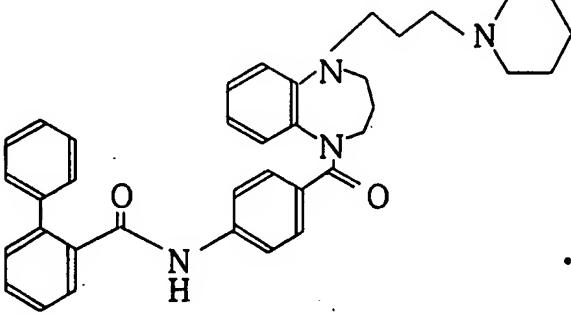
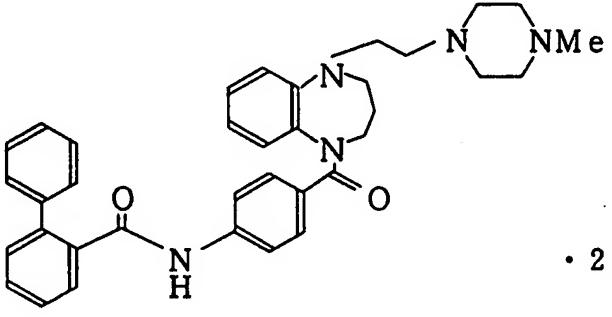
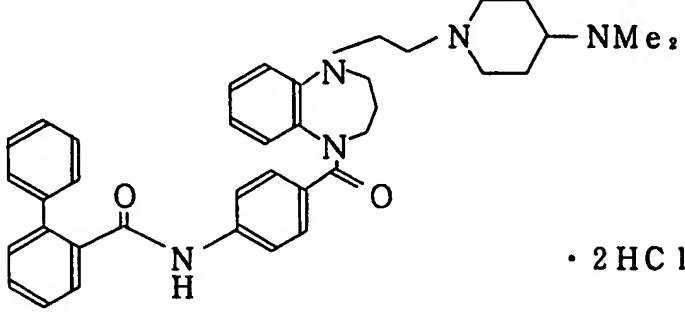
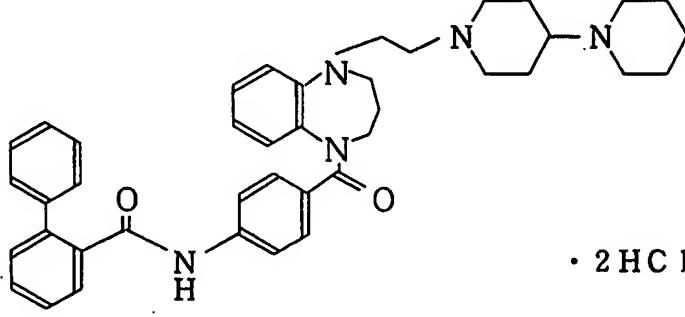
実施例 番号	化 学 構 造 式
12-B	
13-B	
14-B	
15-B	

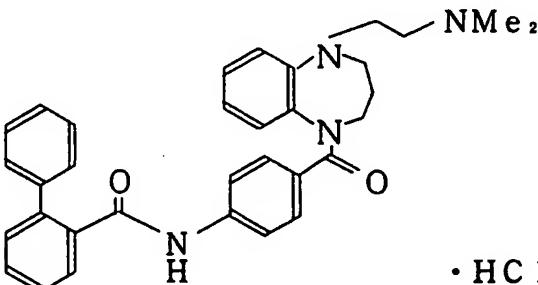
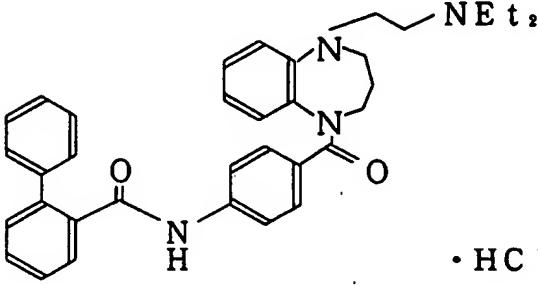
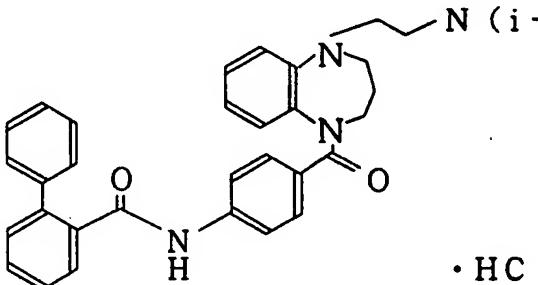
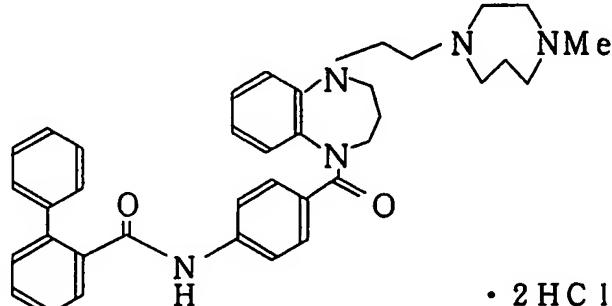
実施例 番号	化 学 構 造 式
16-B	
17-B	
18-B	
19-B	

実施例 番号	化 学 構 造 式
20-B	
21-B	
22-B	
23-B	

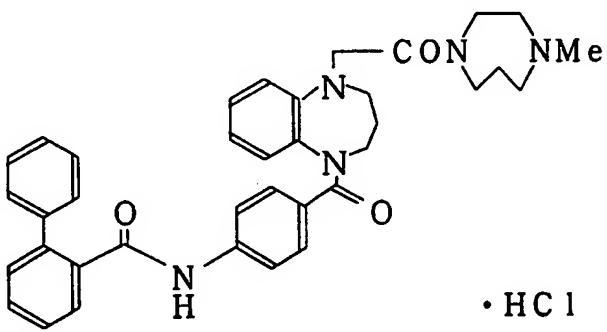
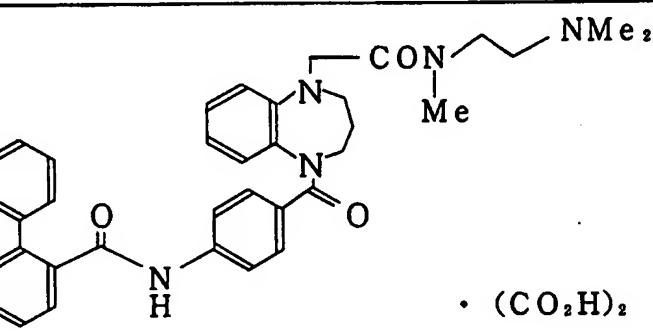
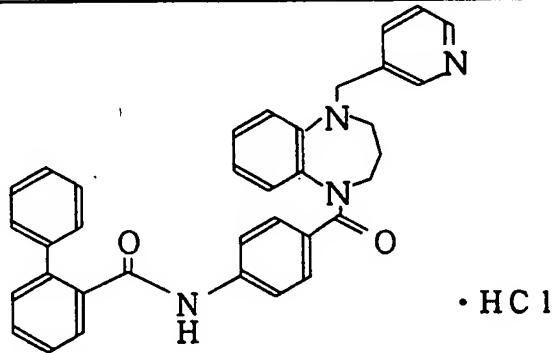
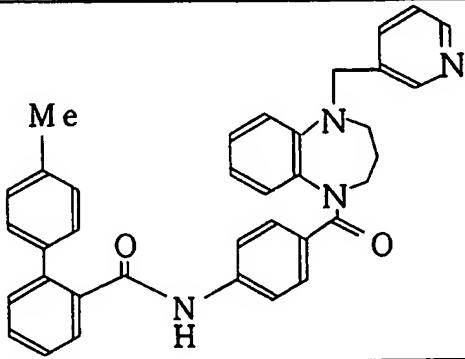
実施例 番号	化 学 構 造 式
24-B	
25-B	
26-B	
27-B	

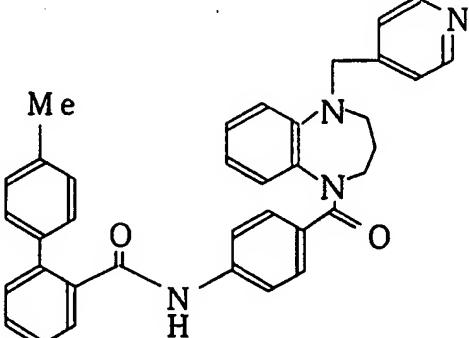
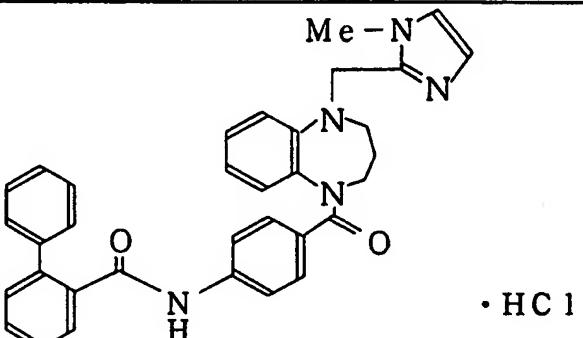
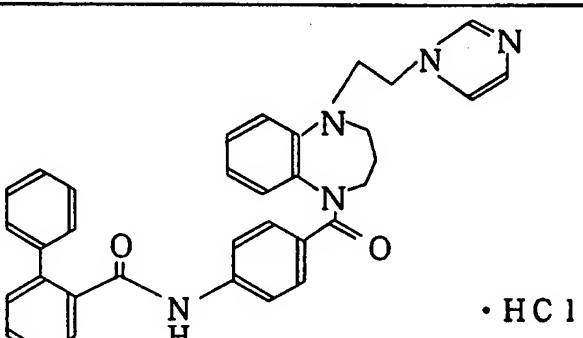
実施例 番号	化 学 構 造 式
28-B	<p style="text-align: right;">$\cdot \text{CO}_2\text{H}$ CO_2H</p>
29-B	<p style="text-align: right;">$\text{CON}\text{C}_4\text{H}_9\text{N}(\text{CH}_3)_2$</p>
30-B	<p style="text-align: right;">$\cdot 2 \text{HCl}$</p>
31-B	<p style="text-align: right;">$\cdot \text{HCl}$</p>

実施例 番号	化 学 構 造 式
32-B	 <p>• 2 HCl</p>
33-B	 <p>• 2 HCl</p>
34-B	 <p>• 2 HCl</p>
35-B	 <p>• 2 HCl</p>

実施例 番号	化 学 構 造 式
36-B	
37-B	
38-B	
39-B	

161

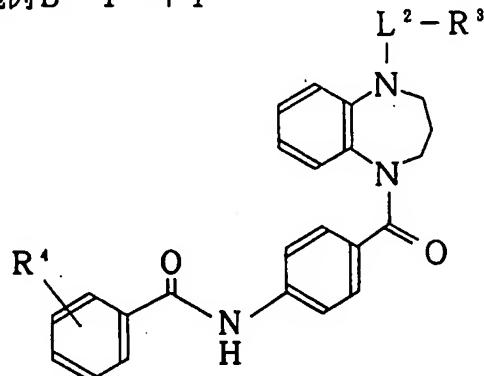
実施例 番号	化 学 構 造 式
40-B	 <p>• HCl</p>
41-B	 <p>• (CO₂H)₂</p>
42-B	 <p>• HCl</p>
43-B	

実施例 番号	化 学 構 造 式
44-B	
45-B	
46-B	

前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表7）を用い、本発明の別の化合物（実施例B-1～71）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

表 7

実施例 B-1~71



注) Me: メチル基

Et: エチル基

Ph: フェニル基

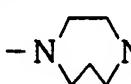
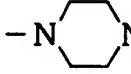
Ac: アセチル基

No	R ³	L ²	R ⁴
1	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	CH ₂	2-(2-Me) Ph
2	"	"	2-(3-Me) Ph
3	CONH ₂	"	2-(2-Me) Ph
4	"	"	2-(3-Me) Ph
5		"	2-(2-Me) Ph
6	"	"	2-(3-Me) Ph
7		"	2-(2-Me) Ph
8	"	"	2-(3-Me) Ph
9		"	2-(2-Me) Ph
10	"	"	2-(3-Me) Ph
11	"	"	2-(4-Me) Ph
12		"	"
13	COOMe	"	2-Ph

1 6 4

No.	R ³	L ²	R ⁴
14	COOEt	CH ₂	2-Ph
15	CONHEt	"	"
16	CONEt ₂	"	"
17	CON	"	"
18	CON	"	"
19	CON	"	"
20	CON	"	"
21	CONH ₂	(CH ₂) ₂	"
22	"	"	2-(4-Me)Ph
23	CONHMe	"	2-Ph
24	"	"	2-(4-Me)Ph
25	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	"	2-Ph
26	"	"	2-(4-Me)Ph
27		"	2-Ph
28	"	"	2-(4-Me)Ph
29	-CON	"	2-Ph
30	"	"	2-(4-Me)Ph
31	NMe ₂	(CH ₂) ₃	2-Ph

No	R ³	L ²	R ⁴
32	NMe ₂	(CH ₂) ₃	2 - (4-Me) Ph
33	NEt ₂	"	2 - Ph
34	"	"	2 - (4-Me) Ph
35	NPri ₂	"	2 - Ph
36	"	"	2 - (4-Me) Ph
37	N 	"	2 - Ph
38	"	"	2 - (4-Me) Ph
39	N 	"	2 - Ph
40	"	"	2 - (4-Me) Ph
41	N  -NMe ₂	"	2 - Ph
42	"	"	2 - (4-Me) Ph
43	N  -NEt ₂	(CH ₂) ₂	2 - Ph
44	"	"	2 - (4-Me) Ph
45	"	(CH ₂) ₃	2 - Ph
46	"	"	2 - (4-Me) Ph
47	-N  -N-Me	"	2 - Ph
48	"	"	2 - (4-Me) Ph
49	"	(CH ₂) ₄	2 - Ph
50	"	"	2 - (4-Me) Ph

No	R ³	L ²	R ⁴
51	-N  N-Me	(CH ₂) ₃	2-Ph
52	"	"	2-(4-Me)Ph
53	"	(CH ₂) ₄	2-Ph
54	"	"	2-(4-Me)Ph
55	"	(CH ₂) ₂	2-(4-NO ₂)Ph
56	"	"	2-(4-NH ₂)Ph
57	"	"	2-(4-OMe)Ph
58	"	"	2-(4-Cl)Ph
59	"	"	2-(4-OH)Ph
60	-N  N-Me	"	2-(4-NO ₂)Ph
61	"	"	2-(4-NH ₂)Ph
62	"	"	2-(4-OMe)Ph
63	"	"	2-(4-Cl)Ph
64	"	"	2-(4-OH)Ph
65	-CON  N-Me	"	Ph
66	"	"	2-(4-Me)Ph
67	"	"	2-(4-NO ₂)Ph
68	"	"	2-(4-NH ₂)Ph
69	"	"	2-(4-OMe)Ph
70	"	"	2-(4-Cl)Ph
71	"	"	2-(4-OH)Ph

参考例 1-C

2-ピペリジノベンゾニトリル 5 g を 2-エトキシエタノール 20 m l および水 2. 5 m l の溶液に溶解した後に、水酸化カリウム 9. 4 g を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後に濃塩酸 1. 4 m l を加え、これを濃縮した。得られた残渣をエチルアルコールにて数回共沸を施した後にクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥後濾過した。溶媒を留去後得られた残渣をメチルアルコール-クロロホルムから再結晶を行い、2-ピペリジノ安息香酸を 4. 2 g 得た。

10 ^1H -NMR (δ ppm in DMSO- d_6 TMS 内部標準)

1. 8 (6 H, m), 3. 3 (4 H, m), 7. 5-8. 3
(計 4 H)

MS (FAB) ; 206 ($M^+ + 1$)

参考例 2-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g およびイミダゾール 2. 81 g をジメチルスルホキシド 2. 5 m l に溶解後、炭酸カリウム 6. 39 g を加え、120 °C で 6 時間攪拌した。反応液に 5. 0 m l の水を加えて析出した結晶を濾取し、十分に水洗した後に、さらにジエチルエーテルにて洗浄した。これを減圧にて乾燥して、2-(1H-1-イミダゾリル)ベンゾニトリル 5. 85 g を得た。

このものを 2-エトキシエタノール 2. 3. 4 m l および水 2. 9 m l の溶液に溶解した後に、水酸化カリウム 7. 77 g を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後に濃塩酸 1. 1. 5 m l を加え、これを濃縮した。得られた残渣をエチルアルコールにて数回共沸を施した後にメチルアルコールに懸濁後濾過した。濾液に 2-ブ

ロピルアルコールを加えて析出した結晶を濾取し、得られた結晶を2-プロピルアルコールにて洗浄した後に乾燥し、2-(1H-1-イミダゾリル)安息香酸4.97gを得た。

¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS内部標準)

7.6-8.3 (計6H), 9.50 (1H, t)

MS (FAB) : 189 (M⁺ + 1)

参考例3-C

1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン1.0gをピリジン20m1に溶解し、氷冷攪拌下に0.6m1のo-ニトロベンゾイルクロリドを加え、室温に戻した後に1晩攪拌した。溶媒を留去後に得られた残渣をクロロホルムに溶解後1N-水酸化ナトリウムで2回、1N-塩酸で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後に溶媒を留去して、2-ニトロ-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドを1.54g得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

4.6-5.1 (1H, m), 6.73 (1H, d),

10.68 (1H, s)

MS (FAB) : 416 (M⁺ + 1)

参考例4-C

o-シアノ安息香酸663mgおよび触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを30m1のジクロロメタンに溶解後、氷冷攪拌下に塩化オキザリル0.6m1を加え室温に戻した。2時間後に反応液を減圧下に留去し、ジクロロメタンにて3回共沸を施した。得られ

た残渣をジクロロメタン 20 ml に溶解し、これを氷冷攪拌下に 1
 - (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
 1H-1-ベンズアゼピン 1 g のピリジン 20 ml の溶液に滴下し
 た。反応液を室温に戻し、1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られた
 5 残渣をクロロホルムに溶解し、1 N-水酸化ナトリウムで 2 回、1
 N-塩酸で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-酢酸エチル (20:1) のシリカゲルカラムにて精製を施
 し、2-シアノ-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H
 10 -ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリド 932
 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

4. 6 - 5. 0 (1H, m), 6. 56 (1H, d),
 MS (FAB) : 396 (M⁺ + 1)

15 参考例 5-C

2-フルオロベンゾニトリル 2 g およびモルホリン 1. 44 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、2-モルホリノ安息香酸 1. 08 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 3. 0 - 3. 4 (4H, m), 3. 7 - 4. 1 (4H, m),
 7. 2 - 8. 2 (4H, m)
 MS (EI) : 207 (M⁺)

参考例 6-C

2-フルオロベンゾニトリル 2 g および 4-メチルピペラジン 25 1. 65 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、2- (4-メチル-1-ピペラジニル) 安息香酸 1. 57 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

2. 2 (3H, s), 2. 3-2. 7 (4H, m),

2. 9-3. 3 (4H, m), 7. 0-8. 2 (4H, m),

MS (EI) : 220 (M⁺)

5 参考例 7-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2-メチルイミダゾール

3. 4 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、2

- (2-メチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 4. 1 g を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

2. 07 (3H, s), 6. 87 (1H, d),

7. 11 (1H, d), 7. 2-8. 0 (4H, m)

MS (EI) : 202 (M⁺)

参考例 8-C

15 2-フルオロベンゾニトリル 6 g および 2-エチルイミダゾール

5. 8 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、2

- (2-エチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 5. 4 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

20 1. 07 (3H, t), 2. 40 (2H, q),

6. 92 (1H, d), 7. 11 (1H, d),

7. 2-8. 5 (計 5H)

MS (EI) : 216 (M⁺)

参考例 9-C

25 2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2-プロピルイミダゾー

ル 5 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、2 -

171

(2-プロピル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 8. 2 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

0. 82 (3H, t), 1. 70 (2H, m),
 5 2. 72 (2H, t), 7. 12 (1H, d),
 7. 2-8. 0 (計4H), 8. 19 (1H, m)

MS (EI) : 230 (M⁺)

参考例 10-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2-フェニルイミダゾール 7. 1 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、
 10 2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 4. 2 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

7. 0-7. 5 (計8H), 7. 5-7. 8 (2H, m),
 15 7. 95 (1H, m)

MS (EI) : 264 (M⁺)

参考例 11-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2, 4-ジメチルイミダゾール 4. 4 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、
 20 2-(2, 4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 3. 8 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

2. 04 (3H, s), 2. 08 (3H, d),
 25 6. 83 (1H, d), 7. 3-8. 0 (計4H)

MS (EI) : 216 (M⁺)

参考例 12-C

2-フルオロベンゾニトリル5gおよび1, 2, 4-トリアゾール2.9gを出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、3.0gの2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)安息香酸を得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS内部標準)

7.5-8.1(計4H), 8.16(1H, s),

8.88(1H, s)

MS (EI) : 189 (M⁺)

実施例1-C

10 2-ピペリジノ安息香酸822mgをジクロロメタン16.4mlに溶解し、-15°C、攪拌下に塩化オキザリル0.42mlおよび触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、2時間かけて室温に戻し、さらに2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、ジクロロメタンにて3回共沸を施した。得られた残渣をジクロロメタン4.1mlに溶解し、これを氷冷攪拌下に1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン1.07gおよびトリエチルアミン1.23mlのジクロロメタン21.4mlの溶液に滴下した。反応液を室温に戻したのち120分攪拌を続けた。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。ジクロロメタン層を分取し、これを硫酸マグネシウムにて乾燥後に濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン-アセトン(3:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を施した後にn-ヘキサン-アセトンから再結晶を行い、2-ピペリジノ-4'-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド1.45gを得た。本化合物800mgを酢酸エチル16mlに溶解した後氷冷下に4

N-塩酸酢酸エチル溶液0.44mlを加え、析出した結晶を濾取し、2-ピペリジノ-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩670mgを得た。

5 融点: 152-155°C

元素分析値 (C₂₉H₃₂C₁N₃O₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
計算値	71.08	6.58	8.57	7.23
実験値	71.13	6.57	8.51	7.22

10 ¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS内部標準)

1.40 (1H, m), 1.59 (1H, s),
 2.00 (1H, d), 2.50 (1H, t),
 2.65 (1H, d), 3.00 (1H, t),
 4.86 (1H, d), 6.70 (1H, d),
 6.95 (1H, t), 7.09 (1H, t),
 7.15 (1H, d), 7.31 (1H, d),
 7.60 (1H, d), 8.00 (1H, s),
 11.42 (1H)

20 MASS (FAB) : 454 (M⁺ + 1)

実施例 2-C

1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン200mg、2-(1H-1-イミダゾリル)安息香酸170mg、および4-メチルモルホリン0.11mlをジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷攪拌下に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩190

mgを加え60分間攪拌した後に、室温に戻しさらに8時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。ジクロロメタン層を分取し、これを硫酸マグネシウムにて乾燥後に濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メチルアルコール(20:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を施した後に得られたガラス状の固体を酢酸エチル5.3mlに溶解し、氷冷下に4N-塩酸酢酸エチル溶液0.18mlを加え、析出した沈澱を濾取し、2-(1H-1-イミダゾリル)-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩230mgを得た。

元素分析値(C₂₁H₂₅C₁N₄O₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
計算値	68.71	5.13	11.87	7.51
実験値	68.55	5.42	11.62	7.32

¹H-NMR(δ ppm in DMSO-d₆, TMS内部標準)

1.40(1H, m), 1.85(2H, m),
 1.99(1H, m), 2.65(1H, t),
 4.83(1H, d), 6.69(1H, d),
 6.95(1H, m), 7.10(2H, t),
 7.29(1H, d), 7.38(1H, d),
 8.10(1H, s), 9.45(1H, s),
 10.73(1H, s)

MASS(FAB) : 437(M⁺ + 1)

25 実施例3-C

2-モルホリノ安息香酸428mgおよび1-(4-アミノベン

ゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 500 mg から、実施例 1-C と同様の手法を用いて、2-(4-モルホリニル) - 4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリド 248 mg を得た。

融点: 183-184°C

元素分析値 (C₂₈H₂₀N₂O₃)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.82	6.42	9.22
実験値	73.57	6.47	9.16
¹ H-NMR (δ ppm in DMSO-d ₆ , TMS 内部標準)			

1. 1-2.2 (4H, m), 2. 6-3.2 (7H, m),
3. 5-3.8 (4H, m), 4. 80 (1H, d),
15 6. 6-7.8 (12H, m)

MASS (FAB) : 456 (M⁺ + 1)

実施例 4-C

2-(4-メチル-1-ピペラジニル) 安息香酸 455 mg および 1-(4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 500 mg から、実施例 2-C と同様の手法を用いて、2-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリド塩酸塩の淡黄色固体 654 mg を得た。

25 ¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

176

1. 1 - 2. 2 (4 H, m), 2. 6 - 3. 6 (10 H, m),
 3. 9 - 4. 4 (4 H, m), 4. 8 0 (1 H, d),
 6. 6 - 7. 8 (12 H, m)

MASS (FAB) : 469 (M⁺ + 1)

5 実施例 5 - C

2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) 安息香酸
 214 mg および 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 240 mg から、実施
 例 1 - C と同様の手法を用いて、2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリア
 ゾール - 1 - イル) - 4' - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -
 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] ベンズアニリ
 ド塩酸塩 433 mg を無色無定形固体として得た。

融点：183 - 184 °C

元素分析値 (C₂₆H₂₃C₁N₅O₂)

15	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	65.89	5.10	14.78	7.48
実験値	65.58	4.93	14.65	7.66

¹H - NMR (δ ppm in DMSO - d₆, TMS 内部標準)

20 1. 8 4 (2 H, m), 2. 9 0 (1 H, m),
 4. 8 2 (1 H, d), 6. 7 1 (1 H, d),
 6. 9 5 (1 H, m), 7. 1 0 (2 H, t),
 7. 2 8 (1 H, d), 8. 0 8 (1 H, s),
 8. 8 8 (1 H, s), 10. 4 2 (1 H, s)

25 MASS (FAB) : 438 (M⁺ + 1)

実施例 6 - C

2-(2-メチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 228mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 200mg から、実施例 2-C と 同様の手法を用いて、2-(2-メチル-1H-1-イミダゾリル)-4'-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶(メチルアルコール-酢酸エチルから再結晶)を 241mg 得た。

融点: 282-283°C

元素分析値 (C₂₈H₂₈N₄O₂)

10	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	74.65	5.82	12.44
実験値	74.39	5.62	12.18

¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS 内部標準)

1.95 (2H, m), 2.19 (3H, s),
2.90 (2H, m), 5.00 (1H, d),
6.61 (1H, d), 6.90 (1H, dd),
7.61 (1H, m), 8.04 (1H, m)

MASS (FAB) : 451 (M⁺ + 1)

実施例 7-C

2-(2-エチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 280mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 295mg から、実施例 2-C と 同様の手法を用いて、2-(2-エチル-1H-1-イミダゾリル)-4'-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶(メチルアルコール-酢酸エチルから再結晶)を 391mg 得た。

178

融点: 242 - 244°C

元素分析値 (C₂₈H₂₈N₄O₂)

C (%) H (%) N (%)

計算値 74.98 6.07 12.06

5 実験値 74.85 5.98 12.02

¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS 内部標準)

1.13 (3H, t), 2.04 (3H, m),

2.74 (1H, t), 2.87 (1H, m),

3.01 (1H, t), 4.99 (1H, d),

10 6.60 (1H, d), 6.62 (1H, s),

6.90 (1H, t), 7.63 (1H, m),

8.10 (1H, d)

MASS (FAB) : 465 (M⁺ + 1)

実施例 8-C

15 2-(2-プロピル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 440 mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 500 mg から、実施例 2-C と同様の手法を用いて、2-(2-プロピル-1H-1-イミダゾリル)-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶 (酢酸エチルから再結晶) を 715 mg 得た。

融点: 183 - 184°C

元素分析値 (C₃₈H₃₈N₄O₂)

C (%) H (%) N (%)

25 計算値 75.29 6.32 11.71

実験値 75.20 6.39 11.60

¹H-NMR (δ ppm in CDCl₃, TMS 内部標準)

0. 79 (3H, t), 1. 60 (2H, m),
 2. 44 (1H, t), 2. 90 (2H, m),
 4. 99 (1H, d), 6. 60 (1H, d),
 5 6. 62 (1H, d), 6. 87 (1H, dd),
 7. 62 (1H, m), 8. 07 (1H, m)
 MASS (FAB) : 479 (M⁺ + 1)

実施例 9-C

2-(2, 4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸

10 267 mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 238 mg から、実施例 2-C と同様の手法を用いて、2-(2, 4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル)-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドを泡状固体として 385 mg を得た。本化合物 235 mg を 2.5 ml のエチルアルコールに溶解し、氷冷下に 4N-塩酸酢酸エチル溶液 0. 19 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、2-(2, 4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル)-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩 198 mg を得た。

元素分析値 (C₂₀H₂₀C₁N₄O₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
--	-------	-------	-------	--------

計算値	69. 52	5. 83	11. 18	7. 08
-----	--------	-------	--------	-------

実験値	69. 22	5. 49	11. 46	7. 26
-----	--------	-------	--------	-------

25 ¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

180

1. 85 (2H, m), 2. 25 (3H, s),
 2. 36 (3H, s), 4. 84 (1H, d),
 6. 70 (1H, d), 10. 74 (1H, s)
 MASS (FAB) : 465 (M⁺ + 1)

5 実施例 10-C

2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル) 安息香酸 267 mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 238 mg から、実施例 2-C と同様の手法を用いて、2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)-4'-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリドの結晶 (酢酸エチルから再結晶) を 470 mg 得た。本化合物 350 mg を 3.5 ml のエチルアルコールに溶解し、氷冷下に 4N-塩酸酢酸エチル溶液 0.19 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)-4'-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリド塩酸塩を 320 mg 得た。

元素分析値 (C₃₃H₂₈C₁N₄O₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
20 計算値	72.19	5.32	10.20	6.46
実験値	72.47	5.48	9.93	6.43

¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

25 1. 86 (2H, m), 2. 91 (2H, m),
 4. 83 (1H, d), 6. 73 (1H, d),
 10. 38 (1H, s)

181

MASS (FAB) : 513 (M⁺ + 1)

実施例 11-C

(1) 2-ニトロ-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 1.51 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、10 % パラジウム-炭素 150 mg を加え、3 時間室温にて常圧接触還元後、不溶物を濾過し、濾液を濃縮した。これを、クロロホルムに溶解後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドを泡状物質として定量的に得た。

¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

1. 0 - 2. 2 (4 H, m), 4. 6 - 5. 1 (1 H, m),
6. 4 - 7. 8 (12 H, m)

MASS (EI) : 385 (M⁺)

(2) 上記の 2-アミノ-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 7.59 mg の酢酸 10 ml 溶液に、2, 5-ヘキサンジオン 346 μ l を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、トルエンで共沸後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製した後に、クロロホルム-n-ヘキサンにより結晶化させ、2 - (2, 5-ジメチルピロール-1-イル)-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶を 4.85 mg 得た。

融点: 189 - 190°C

元素分析値 (C₃₈H₂₈N₃O₂)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

計算値	72.73	6.31	9.06
-----	-------	------	------

5 実験値	77.48	6.42	8.92
-------	-------	------	------

¹H-NMR (δ ppm in DMSO-d₆, TMS 内部標準)

1. 1 - 2. 2 (9H, m), 2. 5 - 3. 2 (3H, m),

4. 6 - 5. 1 (1H, m), 5. 68 (2H, s),

10 6. 6 - 7. 9 (12H, m)

MASS (FAB) : 479 (M⁺ + 1)

実施例 12-C

2-シアノ-4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 932
 15 mg のトルエン 20mL 溶液に、トリプチルチルチニアジド 1. 174 mg を加え、1日間加熱還流し、さらに、トリプチルチルチニアジド 2. 74 g を加え、1日間加熱還流後、再度トリプチルチルチニアジド 2. 35 mg を加え、3日間加熱還流した。冷後、エーテルおよび 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌し、水層を分取した後に、有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合わせ、濃塩酸で pH 1 とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 30 : 1 ~ 5 : 1) にて精製した後に、クロロホルム-エーテルにより結晶化させ、4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル] - 2 - (1H-テトラ

1 8 3

ゾール-5-イル) ベンズアニリドの結晶を 351mg 得た。

融点 : > 250°C

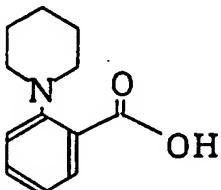
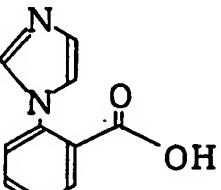
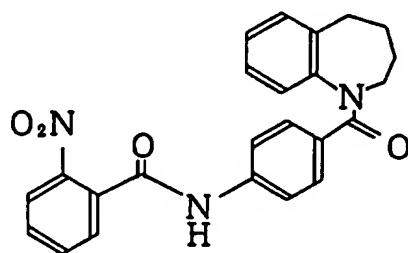
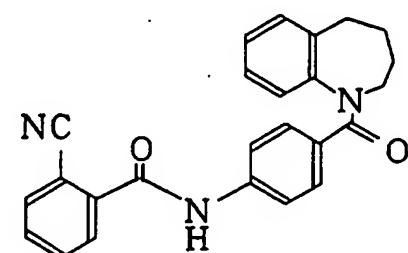
$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

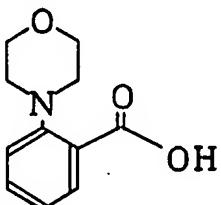
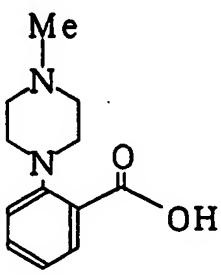
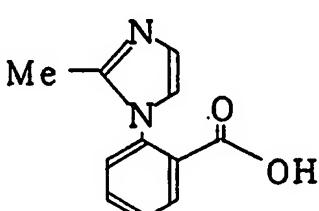
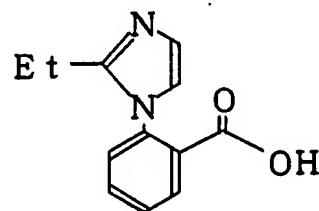
5 1. 1 - 2. 2 (4H, m), 2. 6 - 3. 1 (3H, m),
4. 5 - 5. 1 (1H, m), 6. 6 - 8. 0 (12H, m)

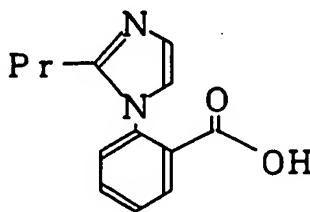
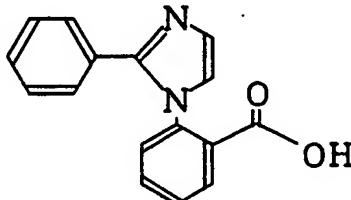
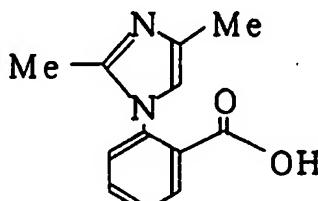
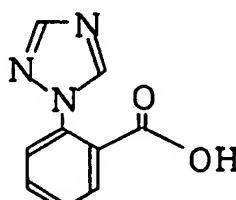
MASS (FAB) : 439 ($M^+ + 1$)

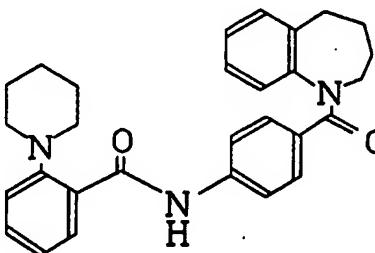
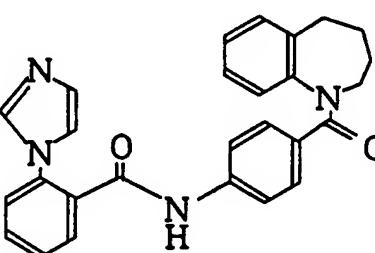
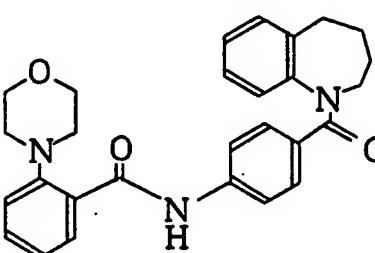
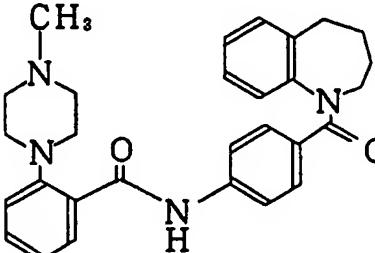
以下表 8 に、上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

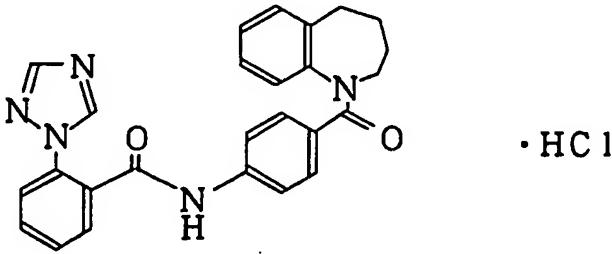
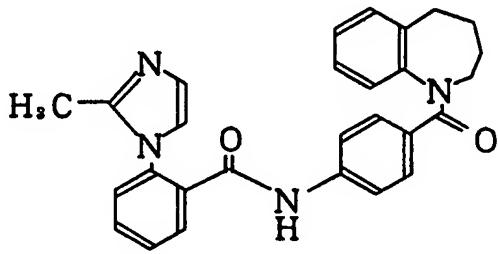
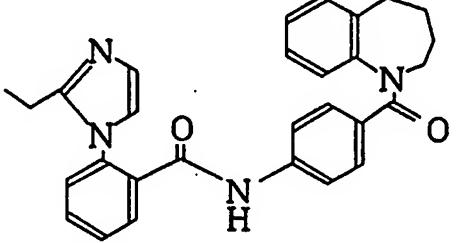
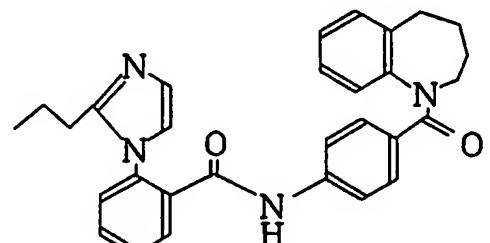
表 8

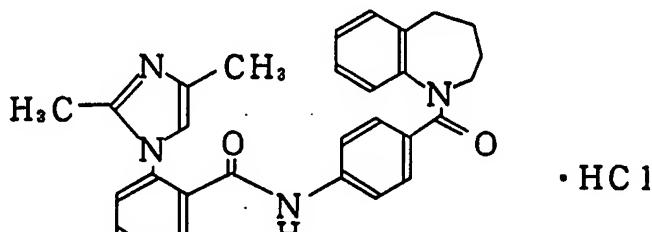
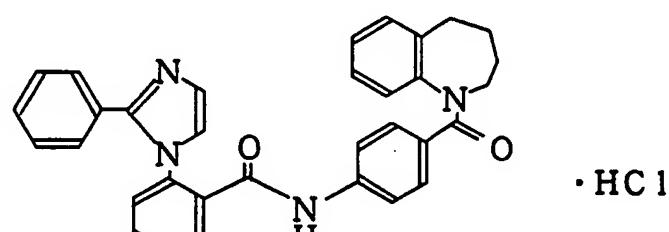
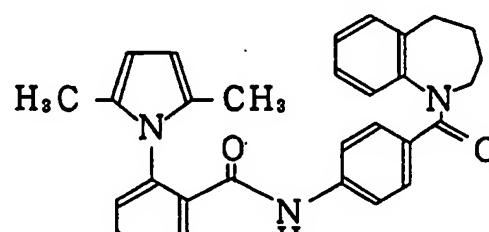
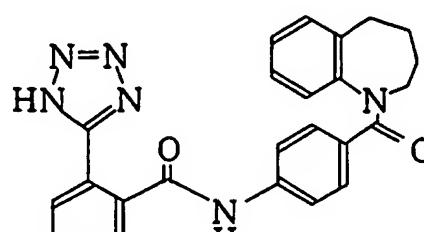
参考例 番号	化 学 構 造 式
1-C	
2-C	
3-C	
4-C	

参考例 番号	化 学 構 造 式
5-C	
6-C	
7-C	
8-C	

参考例 番号	化 学 構 造 式
9-C	
10-C	
11-C	
12-C	

実施例 番号	化 学 構 造 式
1-C	 <p>· HCl</p>
2-C	
3-C	
4-C	 <p>· HCl</p>

実施例 番号	化 学 構 造 式
5-C	
6-C	
7-C	
8-C	

実施例 番号	化 学 構 造 式
9-C	
10-C	
11-C (2)	
12-C	

前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表 9）を用い、本発明の別の化合物（実施例 C-1～8）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

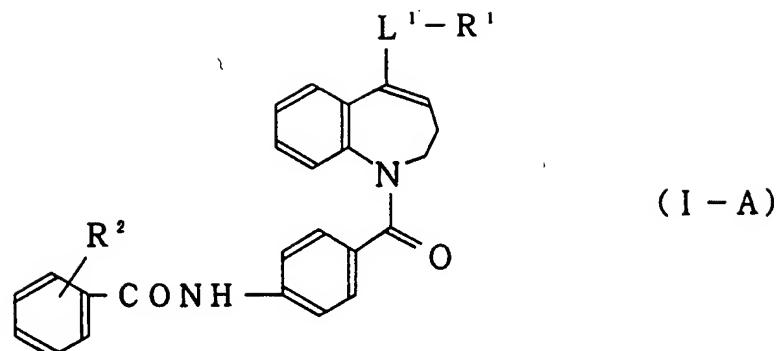
表 9

実施例 C-1～7			
No	R ⁵	No	R ⁶
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

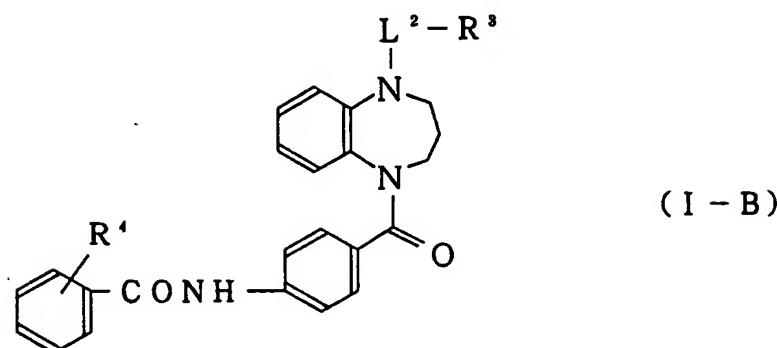
191

請求の範囲

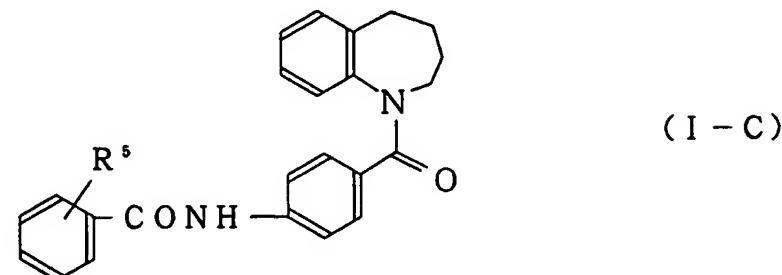
1. 一般式 (I-A)



で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式 (I-B)



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式 (I-C)



で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体からなる群より選択

された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔式中の記号は以下の意味を表す。〕

R^1 :カルボキシ基、又は式-CON<_{R⁶}_{R⁷}、若しくは
-CONA_{R⁸}で示される基。

R^6 及び R^7 :同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

-NA₂ :窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

R^8 :水素原子又は低級アルキル基。

L¹ :低級アルキレン基。

R² :置換基を有していてもよいフェニル基。

R³ :カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式

-CON<_{R⁹}_{R¹⁰}、-CONB_{R¹¹}、若しくは
-N(B_{R¹¹})₂で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

R^9 及び R^{10} :同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

-NB₂ :窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、式 $-N\begin{cases} R^9 \\ R^{10} \end{cases}$ (R^9 及び R^{10}

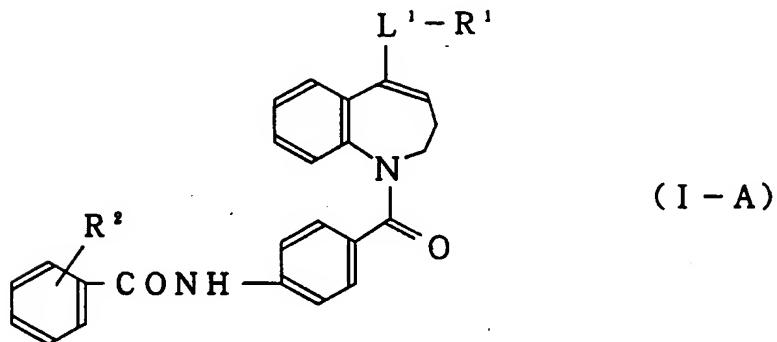
は前記の意味を有する。) 若しくは $-NB$ で示される基、
又はピリジル基。

L^2 : 低級アルキレン基。

R^4 : 置換基を有していてもよいフェニル基。

R^5 : 置換基を有していてもよい 5 乃至 6 員含窒素複素環基。]

2. 一般式 (I-A)



[式中の記号は以下の意味を表す。

R^1 : カルボキシ基、又は式 $-CON\begin{cases} R^6 \\ R^7 \end{cases}$ 若しくは
 $-CONA$ $\begin{cases} R^8 \\ \circ \end{cases}$ で示される基。

R^6 及び R^7 : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-NA$: 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい、3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

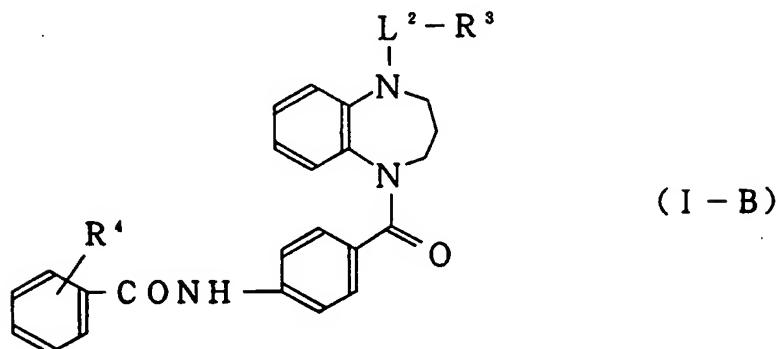
R^8 : 水素原子又は低級アルキル基。

L¹ : 低級アルキレン基。

R² : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. 一般式 (I - B)



[式中の記号は以下の意味を表す。

R³ : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式

$-\text{CON} \begin{cases} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ 、 $-\text{CONB}^{\text{R}^{11}}$ 若しくは

$-\text{NB}^{\text{R}^{11}}$ で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

R⁹ 及び R¹⁰ : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB}^{\text{R}}$: 窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含

んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、式 $-N\begin{array}{l} R^9 \\ \swarrow \quad \searrow \\ R^{10} \end{array}$ (R^9 及び R^{10}

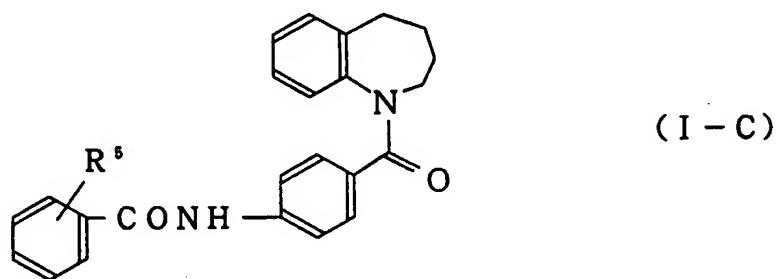
は前記の意味を有する。) もしくは $-NB$ で示される

基、又はピリジル基。

L^2 : 低級アルキレン基。

R^4 : 置換基を有していてもよいフェニル基。] で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. 一般式 (I-C)



[式中、 R^5 は置換基を有していてもよい 5 乃至 6 員含窒素複素環基を意味する。]

で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5. R^1 が式 $-CON\begin{array}{l} R^6 \\ \swarrow \quad \searrow \\ R^7 \end{array}$ で示される基である請求項 2 記載の化合物。

6. R^1 が式 $-CON\begin{array}{l} R^6 \\ \swarrow \quad \searrow \\ R^7 \end{array}$ で示される基で、かつ R^2 が 2 位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 5 記載の化合物。

7. 4' - [(5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリドである請求項6記載の化合物。

8. R³ が式-CON<_{R¹⁰}^{R⁸、-CONB<_{R¹¹}、若しくは-_{N B}<_{R¹¹}で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基である請求項3記載の化合物。}

9. R³ が式-CONB<_{R¹¹}、若しくは-_{N B}<_{R¹¹}で示される基、ジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基で、かつR⁴ が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である請求項8記載の化合物。

10. 2-フェニル-4' - [(5 - (3-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記載の化合物。

11. 4' - [(5 - [2 - (4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記載の化合物。

12. 4' - [(5 - [2 - (4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記

載の化合物。

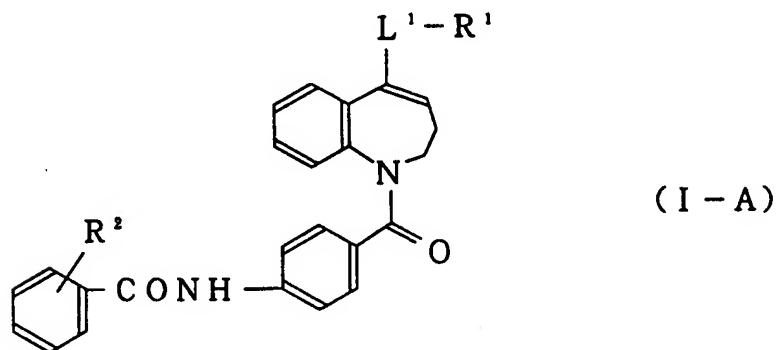
13. $4' - [[5 - [(4 - \text{メチルヘキサヒドロ} - 1, 4 - \text{ジアゼ} \\ \text{ピン} - 1 - \text{イル}) \text{カルボニルメチル}] - 2, 3, 4, 5 - \text{テトラヒ} \\ \text{ドロ} - 1 \text{H} - 1, 5 - \text{ベンゾジアゼピン} - 1 - \text{イル}] \text{カルボニル}] \\ - 2 - \text{フェニルベンズアニリド} \text{又はその製薬学的に許容される塩} \\ \text{である請求項 9 記載の化合物。}$

14. R^5 が置換基を有していてもよいモルホリニル基、ピロリル基
又はイミダゾリル基である請求項 4 記載の化合物。

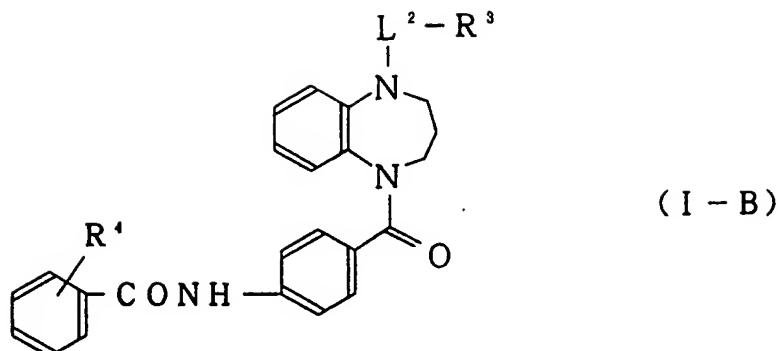
15. R^5 が低級アルキル基で置換されたピロリル基又はイミダゾリ
ル基である請求項 1 4 記載の化合物。

16. $2 - (2 - \text{メチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾリル}) - 4' - [(2, 3, \\ 4, 5 - \text{テトラヒドロ} - 1 \text{H} - 1 - \text{ベンズアゼピン} - 1 - \text{イル}) \text{カ} \\ \text{ルボニル}] \text{ベンズアニリド} \text{である請求項 1 5 記載の化合物。}$

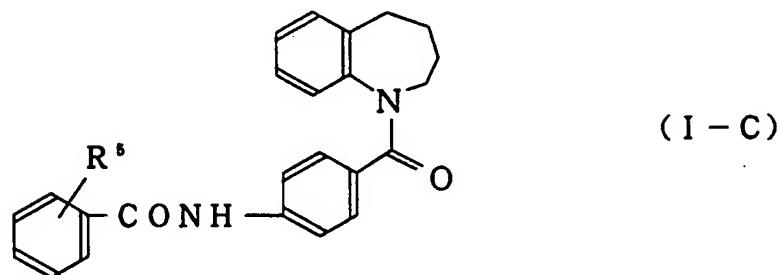
17. 一般式 (I - A)



で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式 (I - B)



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式（I-C）



で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体からなる群より選択された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

〔式中の記号は以下の意味を表す。

R¹ : カルボキシ基、又は式-CON_{R⁶}_{R⁷}、若しくは
 -CONA_{R⁸} で示される基。

R⁶ 及び R⁷ : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

-NA : 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよく、酸素原子を含

んでいてもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

R⁸：水素原子又は低級アルキル基。

L¹：低級アルキレン基。

R²：置換基を有していてもよいフェニル基。

R³：カルボキシ基、低級アルコキカルボニル基、式

$-\text{CON} \begin{cases} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ 、 $-\text{CONB} \begin{cases} \text{R}^{11} \\ \text{R}^{12} \end{cases}$ 、若しくは

$-\text{NB} \begin{cases} \text{R}^{11} \\ \text{R}^{12} \end{cases}$ で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

R⁹及びR¹⁰：同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB} \begin{cases} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ ：窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

R¹¹：水素原子、低級アルキル基、式 $-\text{N} \begin{cases} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ (R⁹及びR¹⁰

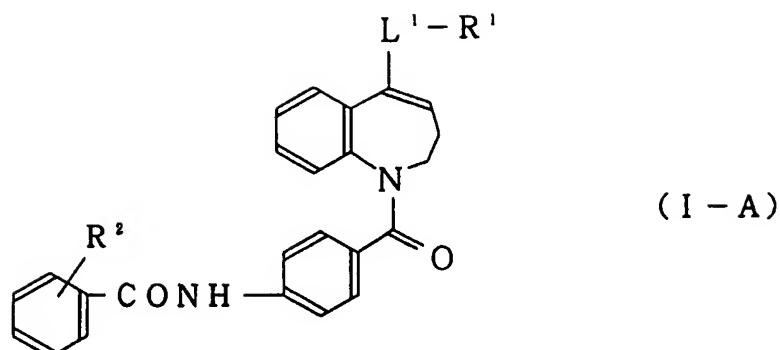
は前記の意味を有する。)若しくは $-\text{NB} \begin{cases} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{cases}$ で示される基、

又はピリジル基。

L²：低級アルキレン基。

R⁴：置換基を有していてもよいフェニル基。

R⁵：置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基。]



〔式中の記号は以下の意味を表す。

R^1 : カルボキシ基、又は式 $-CON_{R^6}_{R^7}$ 、若しくは
 $-CONA_{R^8}$ で示される基。

R^6 及び R^7 : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-NA_{R^8}$: 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよい、酸素原子を含んでいてもよい、3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

R^8 : 水素原子又は低級アルキル基。

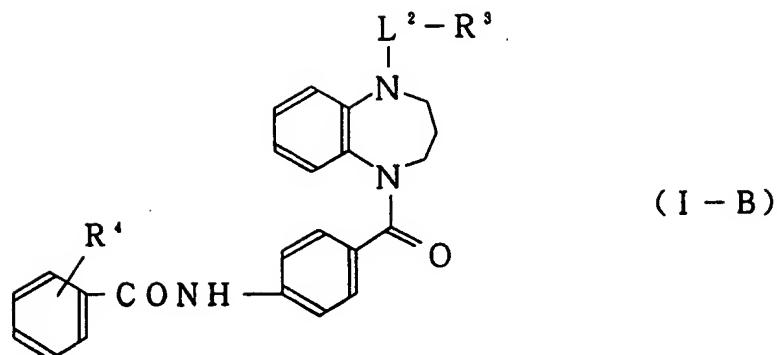
L^1 : 低級アルキレン基。

R^2 : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項 17 記載の医薬組成物。

19. 一般式 (I-B)

201



〔式中の記号は以下の意味を表す。

R^3 : カルボキシ基、低級アルコキカルボニル基、式

$-CON^{R^9}_{R^{10}}$ 、 $-CONB$ R^{11} 、若しくは

$-NB$ R^{11} で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は 5 乃至 6 員含窒素芳香族複素環基。

R^9 及び R^{10} : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-NB$: 窒素原子を 2 個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい 3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

R^{11} : 水素原子、低級アルキル基、式 $-N^{R^9}_{R^{10}}$ (R^9 及び R^{10} は前記の意味を有する。) 若しくは $-NB$ で示される

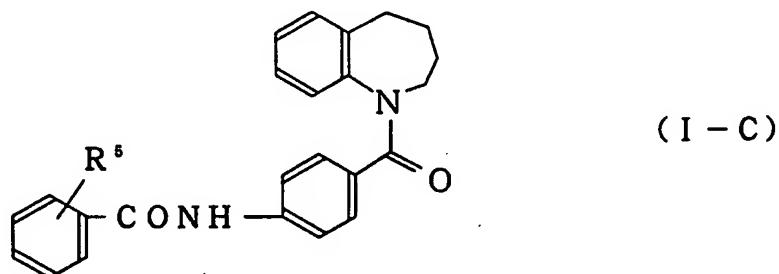
基、又はピリジル基。

L^2 : 低級アルキレン基。

R' : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項17記載の医薬組成物。

20. 一般式 (I - C)



(式中 R^5 は置換されていてもよい 5 乃至 6 員含窒素複素環基を意味する。)

で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項17記載の医薬組成物。

21. アルギニンバソプレシン拮抗薬である請求項17乃至20のいずれかに記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁵ C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00, C07D403/00,
C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00, C07D403/00,
C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 4-154765 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 27, 1992 (27. 05. 92) & WO, A, 91-5549	1-21
A	JP, A, 4-321669 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 11, 1992 (11. 11. 92) & US, A, 5258510	1-21
P, A	JP, A, 5-132466 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 28, 1993 (28. 05. 93) & EP, A, 514667 & US, A, 5244898	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P, A	JP, A, 5-320135 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), December 3, 1993 (03. 12. 93), (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P, A	JP, A, 6-16643 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1994 (25. 01. 94), (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 28, 1994 (28. 03. 94)

Date of mailing of the international search report

April 19, 1994 (19. 04. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00391

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T, A	JP, A, 6-80641 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), March 22, 1994 (22. 03. 94) (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00391

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C2^b C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00,
 C07D403/00, C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C2^b C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00,
 C07D403/00, C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-154765 (大塚製薬株式会社), 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) &WO, A, 91-5549	1-21
A	JP, A, 4-321669 (大塚製薬株式会社), 11. 11月. 1992 (11. 11. 92) &US, A, 5258510	1-21

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28. 03. 94	国際調査報告の発送日 19. 04. 94
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 塙 中 直 子 4 C 7 4 3 1 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P. A	JP. A. 5-132466(大塚製薬株式会社), 28. 5月. 1993(28. 05. 93) & EP. A. 514667 & US. A. 5244898	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P. A	JP. A. 5-320135(山之内製薬株式会社), 3. 12月. 1993(03. 12. 93)(ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P. A	JP. A. 6-16643(山之内製薬株式会社), 25. 1月. 1994(25. 01. 94)(ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
T. A	JP. A. 6-80641(大塚製薬株式会社), 22. 3月. 1994(22. 03. 94)(ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21